



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**INFLUÊNCIA DO CANCRO DA MAMA SOBRE A SAÚDE
PERIODONTAL NAS MULHERES**

Trabalho submetido por
Marushka Anaïs Deliniere
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

setembro de 2019



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**INFLUÊNCIA DO CANCRO DA MAMA SOBRE A SAÚDE
PERIODONTAL NAS MULHERES**

Trabalho submetido por
Marushka Anaïs Deliniere
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Dr. José Manuel Feliz

e coorientado por
Mestre Gonçalo Martins Pereira

setembro de 2019

Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. José Manuel Feliz, pela sua ajuda e disponibilidade na elaboração desta tese e por seu entusiasmo ao longo do seu acompanhamento. Muito obrigada por todo !

Ao meu coorientador, Mestre Gonçalo Martins Pereira, por me aconselhar sobre bases de dados.

Ao júri e à assistência por sua presença e disponibilidade em este dia tanto especial para mim.

A todo o Corpo Docente e os funcionários do Instituto Egas Moniz e da Clínica Dentária, por terem contribuído para minha formação académica todos estes anos.

A minha família, que adoro dum amor incondicional. Obrigada a meus pais por serem os primeiros a apoiar a minha decisão de me tornar médico dentista. Foi um caminho traçado por obstáculos, mas com sua ajuda e sua confiança constante nas minhas capacidades, nunca falhei. Obrigada a meus bisavó, avó e avôs, tios e tias, primos e primas pelos seus encorajamentos e paciência. Já passou!

A minha amiga e colega de quarto Béatrice com quem passei através tantas tribulações estes últimos 7 anos, juntas fomos mais fortes! A minha parceira de clínica e amiga Maud, a melhora colega de box que pudesse ter, estes dois últimos anos de clínica nunca teriam sido os mesmos sem ti. E a Eve para sua amizade e seus mensagens de encorajamento cada dia que escrevi minha tese !

Aos meus amigos de sempre, de Marseille, Rennes, Londres e dos Estados Unidos quem me apoiaram e me fizeram rir ao longo dos meus anos de estudo. E aos meus amigos novos com quem partilhei as alegrias e as dificuldades destes anos letivos.

Ao Sébastien pelo seu amor e seu suporte este último ano, seus encorajamentos diários na escrita desta tese e por último pela sua ajuda na minha prática clínica.

Resumo

O cancro da mama é o cancro mais frequentemente diagnosticado nas mulheres em Portugal, como na União Europeia, nos Estados Unidos e em regra geral no mundo. Faz parte das doenças que têm um impacto significativo na nossa sociedade pela sua frequência, sua gravidade e sobretudo sendo uma doença que afeta um órgão que é o símbolo próprio da feminilidade e maternidade nas mulheres, a mama.

Os tratamentos adotados para combater essa doença, tal como a radioterapia, a quimioterapia ou a terapia hormonal, são tratamentos pesados que não estão isentos de consequências para a saúde periodontal das pacientes.

No âmbito deste trabalho, após ter abordado o cancro da mama e a doença periodontal de maneira geral, abordara de maneira específica a influência do cancro da mama na saúde periodontal nas mulheres.

Palavras-chave: cancro da mama, saúde periodontal, doença periodontal, pós-menopausa

Abstract

Breast cancer is the most commonly diagnosed cancer among women in Portugal, as in the European Union, the United States, and the world as a whole. It is a disease that has significant impact on our society because of its frequency, its severity, and above all because it affects an organ that is the very symbol of femininity and motherhood in women, the breast.

The treatments in place to fight against this disease (such as radiotherapy, chemotherapy, and hormone therapy) are aggressive treatments that have consequences on the periodontal health of the patients as well.

As part of this work, after addressing breast cancer and periodontal disease in general, we will study the influence of breast cancer on periodontal health in women.

Key words: breast cancer, periodontal health, periodontal disease, post-menopausal

Résumé

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes au Portugal, comme dans l'Union Européenne, aux États-Unis et en règle générale dans le monde. Il fait partie des maladies qui ont un impact important sur notre société de par sa fréquence, sa gravité mais surtout car il touche un organe qui est le symbole même de la féminité et de la maternité chez les femmes, le sein.

Les traitements mis en place pour lutter contre cette maladie, tels que la radiothérapie, la chimiothérapie ou l'hormonothérapie, sont des traitements lourds qui ne sont pas sans conséquence sur la santé parodontale des patientes.

Dans le cadre de ce travail, après avoir abordé le cancer du sein et la maladie parodontale de manière générale, nous étudieront de manière plus spécifique l'influence du cancer du sein sur la santé parodontale chez les femmes.

Mots clefs : cancer du sein, santé parodontale, maladie parodontale, post-ménopause

Índice geral

Resumo	1
Abstract.....	3
Résumé.....	5
Índice geral	7
Índice de figuras.....	11
Índice de tabelas.....	13
Lista de siglas.....	15
Introdução	17
Desenvolvimento	19
I. O cancro da mama.....	19
I.1 A mama	19
I.2 Generalidades sobre o cancro da mama	21
I.2.1 Incidência e mortalidade	21
I.2.2 Sinais e sintomas	24
I.2.3 Fatores de riscos e prevenção.....	25
I.2.4 Classificações da doença.....	27
I.2.4.1 Classificação segundo o tipo histológico	27
I.2.4.2 Classificação segundo o grau histológico.....	28
I.2.4.3 Classificação TNM e estádios	29
I.2.4.3.1 Classificação clínica TNM.....	30
I.2.4.3.2 Classificação patológica pTNM.....	32
I.2.4.3.3 Estádios do cancro da mama.....	33
I.2.4.4 Subtipos moleculares dos tumores	33
I.3 Tratamentos	35
I.3.1 Cirurgia.....	35

I.3.2	Radioterapia	36
I.3.3	Terapia medicamentosa (sistémica)	36
I.3.3.1	Quimioterapia	37
I.3.3.2	Hormonoterapia	38
I.3.3.3	Terapia direcionada	39
I.3.3.4	Imunoterapia	40
II.	A doença periodontal	40
II.1	Definição do periodonto	41
II.1.1	A gengiva	42
II.1.2	O cemento radicular	43
II.1.3	O ligamento periodontal	43
II.1.4	O osso alveolar	44
II.2	Saúde periodontal	44
II.3	A doença periodontal	45
II.3.1	Generalidades	45
II.3.2	Patogénese da periodontite	45
II.3.3	Resposta imunitária	47
II.3.4	Fatores de risco e predisposição	50
II.3.5	Diagnóstico	50
II.3.6	Classificação das doenças periodontais e condições	53
II.3.7	Classificação das periodontites	54
II.3.8	Tratamentos e conduta a adotar pelo paciente	56
III.	Relações entre o cancro da mama e a saúde periodontal	57
III.1	Efeitos adversos dos tratamentos contra o cancro da mama sobre a saúde periodontal	58
III.1.1	A hormonoterapia	58
III.1.2	Os bisfosfonatos	58

III.1.3	A radioterapia	59
III.2	Fatores de riscos comuns entre o cancro da mama e a doença periodontal	59
III.2.1	Associação com IL-8-251A/T	59
III.2.2	Associação com hipovitaminose D	60
III.2.3	A mulher pós-menopáusia	61
III.3	Efeitos da doença periodontal sobre o cancro da mama	62
	Conclusão	63
	Bibliografia	65

Índice de figuras

Figura 1: A glândula mamaria em vista ântero-lateral e sagital (Netter, 2014)	20
Figura 2 : Incidência dos cancros entre mulheres no mundo em 2018 (Bray <i>et al.</i> , 2018)	22
Figura 3 : Mortalidade dos cancros entre mulheres no mundo em 2018 (Bray <i>et al.</i> , 2018)	22
Figura 4 : Incidência do cancro da mama entre mulheres no mundo em 2018 (Bray <i>et al.</i> , 2018).....	23
Figura 5 : Incidência e mortalidade do cancro da mama entre mulheres em Portugal e no mundo em 2018 (Bray <i>et al.</i> , 2018).....	24
Figura 6 : Sinais do cancro da mama (Green Imaging, 2019).....	25
Figura 7 : Mamografia (Green Imaging, 2019).....	26
Figura 8 : Classificação histológica do cancro da mama (Malhotra <i>et al.</i> , 2010)	28
Figura 9 : Principais terapias sistemáticas no cancro da mama (Tang, Wang, Kiani, & Wang, 2016)	35
Figura 10 : Esquema do periodonto (Lang & Lindhe, 2015)	41
Figura 11 : A gengiva (Lang & Lindhe, 2015).....	43
Figura 12 : Complexos bacterianos da doença periodontal (Lang & Lindhe, 2015).....	46
Figura 13 : Resposta imunitária em periodontite crónica (Kinane <i>et al.</i> , 2017).....	48
Figura 14 : Papel da bactéria <i>Porphyromonas Gingivalis</i> (grupo vermelho) na reação inflamatória. (Lang & Lindhe, 2015)	49
Figura 15 : Determinantes da saúde periodontal clínica (Lang & Bartold, 2017).....	50
Figura 16 : Os principais estádios da doença periodontal (Kinane <i>et al.</i> , 2017).....	51
Figura 17 : Periodontograma no caso dum paciente com periodontite moderada generalizada (Barallat & Pascual, 2018)	52
Figura 18 : Status periodontal duma paciente com periodontite agressiva generalizada (Kinane <i>et al.</i> , 2017).....	52
Figura 19 : Classificação das doenças periodontais e condições (G. Caton <i>et al.</i> , 2018)	53
Figura 20 : Estádios da doença periodontal (Tonetti <i>et al.</i> , 2018).....	54
Figura 21 : Graus da doença periodontal (Tonetti <i>et al.</i> , 2018).....	55

Figura 22 : Diminuição da profundidade de bolsa após tratamento (Kinane <i>et al.</i> , 2017)	56
Figura 23 : Algoritmo de decisão para o tratamento da periodontite crónica (Kinane <i>et al.</i> , 2017).....	57
Figura 24 : Taxa de mortalidade por cancro da mama ajustada por idade versus percentagem de adultos de 65 anos que perderam pelo menos 6 dentes. (Lehrer <i>et al.</i> , 2016).....	61

Índice de tabelas

Tabela 1 : Classificação em graus histológicos – valor e característica (Cardoso <i>et al.</i> , 2017).....	29
Tabela 2 : Classificação em graus histológicos (Cardoso <i>et al.</i> , 2017).....	29
Tabela 3 : Classificação clínica TNM – Categoria T (Van Eycken, 2017).....	30
Tabela 4 : Classificação clínica TNM – Categoria N (Van Eycken, 2017).....	31
Tabela 5 : Classificação clínica TNM – Categoria M (Van Eycken, 2017).....	31
Tabela 6 : Classificação patológica pTNM (Van Eycken, 2017).....	32
Tabela 7 : Estádios do cancro da mama (Van Eycken, 2017).....	33
Tabela 8 : Subtipos moleculares do cancro da mama (Cardoso <i>et al.</i> , 2017; Merino Bonilla <i>et al.</i> , 2017).....	34

Lista de siglas

- BCRA 1 e 2 = Genes supressores de tumor *Breast Cancer 1* e *Breast Cancer 2*
- HER2 = *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2*
- Ig-A = Imunoglobulina A
- IL- = Interleucina-
- Ki-67 = Antígeno índice da proliferação
- MIP- α = Proteína Inflamatória de Macrófagos - α
- MMP- = Metaloprotease matricial -
- PR = Proteína recetor da progesterona
- RANK-L = *Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand*
- SNP = Polimorfismo Nucleotídeo Único
- TGF α = *Transforming Growth Factor α*
- TLRs = *Toll-like Receptors*
- TNF- α = Factor de necrose tumoral - α
- [25(OH)D3] = 25-hidroxivitamina D

Introdução

O cancro da mama é o cancro mais comum diagnosticado nas mulheres em Portugal, bem como na União Europeia, nos Estados Unidos e, em geral, no mundo. Em Portugal, é a principal causa de mortalidade por cancro entre as mulheres, segundo a Organização Mundial de Saúde em 2018. Por isso, o cancro da mama faz parte das doenças que têm um impacto significativo na nossa sociedade pela sua frequência, a sua gravidade e sobretudo por ser uma doença que afeta um órgão que é o símbolo próprio da feminilidade e da maternidade nas mulheres, a mama.

No entanto, graças à evolução dos tratamentos propostos atualmente para lutar contra a doença, a taxa de sobrevivência de 5 anos para a maioria dos casos é superior a 80%. Por conseguinte, é importante dar atenção à qualidade de vida das pacientes a longo prazo com cancro da mama, incluindo os problemas de saúde oral. (Yu, Xian, Xuedong, & Lei, 2019)

De facto, alguns estudos têm demonstrado que as pacientes com cancro da mama tratadas, têm um risco aumentado de desenvolver uma periodontite crônica e de sofrer perdas dentárias. (Amódio *et al.*, 2014) Assim, melhorar a saúde oral dos doentes oncológicos torna-se um passo fundamental na melhoria das suas condições de vida.

A doença periodontal tem uma alta prevalência na população mundial, especialmente nas mulheres. É uma doença infecciosa multifatorial que afeta os tecidos de suporte do dente e que pode levar a perda dentaria e contribuir a inflamação sistémica. O início da periodontite e a sua progressão passa pela rutura do equilíbrio do microbioma oral comensal, ou seja, à sua disbiose, que depois interage com as defesas imunitárias do hospedeiro, levando à inflamação e à doença.

O objetivo deste trabalho será de estudar o cancro da mama e as doenças periodontais na sua globalidade, a fim de mostrar a sua inter-relação.

Desenvolvimento

I. O cancro da mama

I.1 A mama

Na mulher, a mama é uma estrutura formada pelo tecido glandular (glândula mamária), que permite a produção de leite após o parto, e pelo tecido conjuntivo e adiposo (gordura). Está localizada na região anterior do tórax e tem uma forma cônica ou hemisférica. Na sua extremidade, um disco cutâneo pigmentado, a aréola, envolve uma zona cilíndrica mais em relevo que se chama o mamilo.

No plano interno, a glândula mamária é constituída por dois compartimentos celulares separados por uma membrana basal: um compartimento mesenquimal ricamente vascularizado e innervado, e um compartimento epitelial. Este último contém um conjunto de 10 a 20 lobos que se subdividem em lóbulos com aspeto de “cachos de uva”, e que por sua vez, são compostos por alvéolos ou ácinos correspondentes à parte secretora da glândula. Os alvéolos estão distribuídos ao redor de ductos alveolares ou ductos intralobulares que se unem num ducto galactóforo interlobular responsável da drenagem dum lóbulo e que permite a evacuação das secreções. Depois, vários ductos interlobulares se unem para formar um ducto galactóforo principal ou ducto lactífero até o mamilo. (Figura 1)

A mama desenvolve-se ao longo da vida da mulher, desde o estado fetal até a menopausa, sob a influência de hormonas sexuais (estrogénio e progesterona) e vários fatores de crescimento. Desde a quarta semana de vida fetal, a mama desenvolve-se a partir do ectoderma no feto masculino e feminino, mas é só no terceiro trimestre da gravidez, sob a influência de hormonas maternas, ocorre a sua diferenciação. No feto masculino, o botão mamário deixa de desenvolver-se sob o efeito inibitório dos andrógenos produzidos pelo testículo embrionário. Nos fetos femininos, os dutos galactóforos são preformados e os botões mamários terminais são diferenciados ao nascimento. Durante a infância, a glândula mamária desenvolve-se lentamente sob o efeito das hormonas de crescimento, mas na puberdade, o desenvolvimento acelera-se

principalmente com o aumento de tecido adiposo e a ramificação dos botões alveolares a partir dos botões terminais. Com a puberdade, chegam os ciclos menstruais provocando alterações hormonais que conduzem a formação de lóbulos. Ao longo dos ciclos, até aos 35 anos de idade, os lóbulos evoluirão lentamente para lóbulos cada vez mais complexos, com um aumento do número de células. No entanto, a diferenciação total desses lóbulos só pode ser alcançada durante a gravidez (Russo & Russo, 2004).

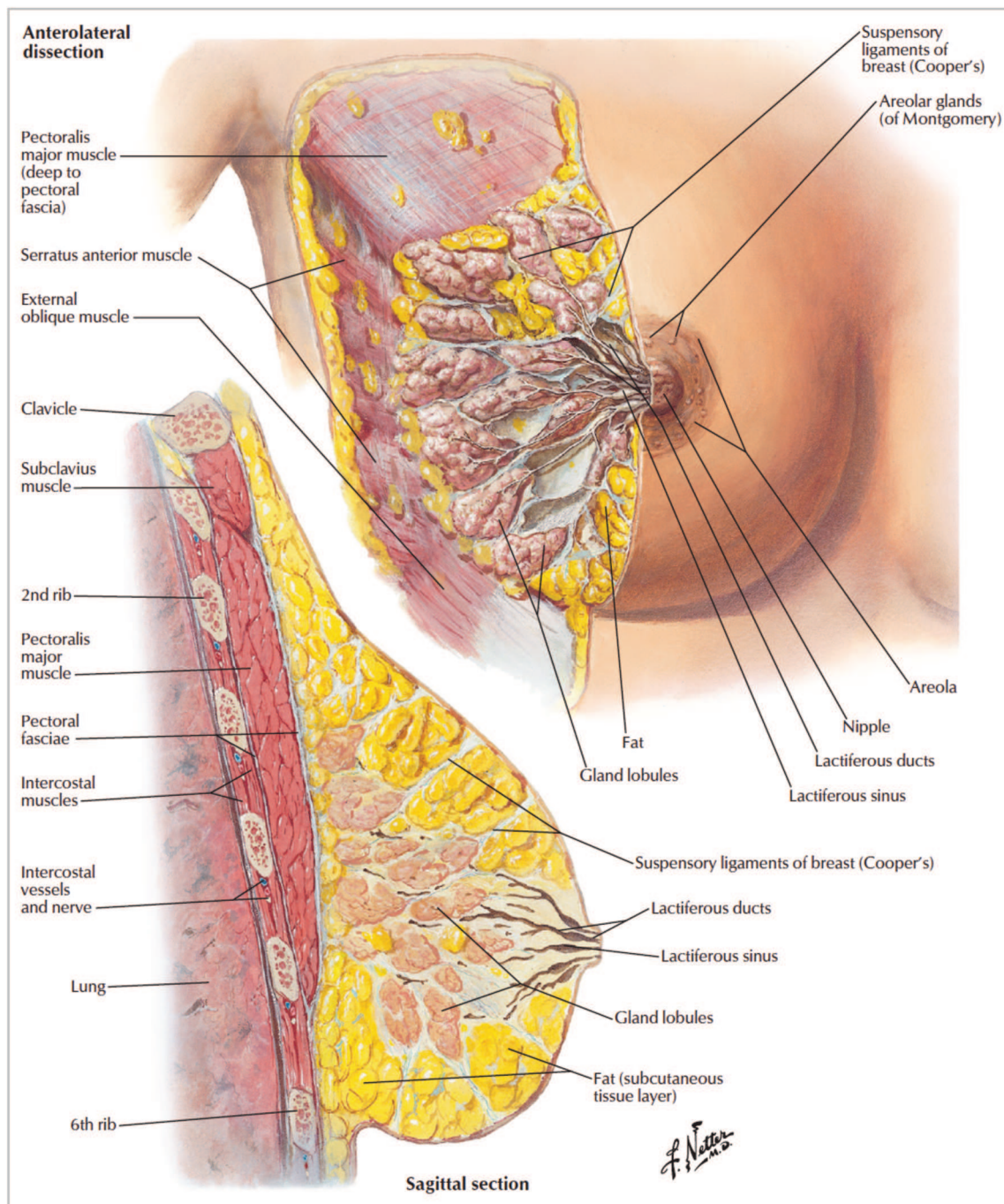


Figura 1: A glândula mamaria em vista ântero-lateral e sagital (Netter, 2014)

A gravidez e a lactação levam a alterações significativas na mama. Sob a influência de hormonas tais como o estrogénio e a progesterona, ou de fatores de crescimento como TGF α , os lóbulos alcançam a sua diferenciação completa com um aumento do número e do tamanho dos ácinos (Lamote, Meyer, Massart-Leën, & Burvenich, 2004). As alterações hormonais que ocorrem durante o parto induzem a lactogénese. Os 2-3 primeiros dias após o parto, a glândula mamária secreta um líquido rico em proteínas e anticorpos, o colostro. Mais tarde, a secreção gordurosa aumenta e o líquido transforma-se leite. Assim, a glândula mamária só acaba o seu desenvolvimento com a primeira lactação. No final desta, o tecido alveolar é destruído e substituído por tecido adiposo, no qual um novo tecido glandular desenvolverá-se, se ocorrer um novo ciclo de reprodução. (Russo & Russo, 2004)

Na menopausa, os alvéolos regridem, mas os dutos galactóforos são mantidos.

I.2 Generalidades sobre o cancro da mama

Como no caso de todos os tipos de cancro, o cancro da mama ocorre devido a uma interação entre fatores ambientais e o hospedeiro geneticamente predisposto. Uma disfunção das células epiteliais leva a um crescimento e uma multiplicação desordenada. De facto, apesar das células normais serem capazes de controlar a sua multiplicação e permanecerem nos seus tecidos próprios, as células tumorais não têm mecanismos que impeçam a sua multiplicação. Ocasionalmente, os genes que codificam as proteínas destas vias protetoras podem sofrer mutações, o que faz com que estas proteínas alteradas tornem a célula resistente aos estímulos para morte celular. Estas mutações podem levar ao cancro.

I.2.1 Incidência e mortalidade

Em Portugal como no resto do mundo, o cancro da mama é o cancro mais comum entre as mulheres e é a principal causa de morte por cancro das mesmas. Cerca de 2,1 milhões de casos de cancro da mama foram recentemente diagnosticados em 2018 no mundo, representando quase um em cada quatro casos de cancro nas mulheres (Figura 2 e Figura 3). (Bray *et al.*, 2018)

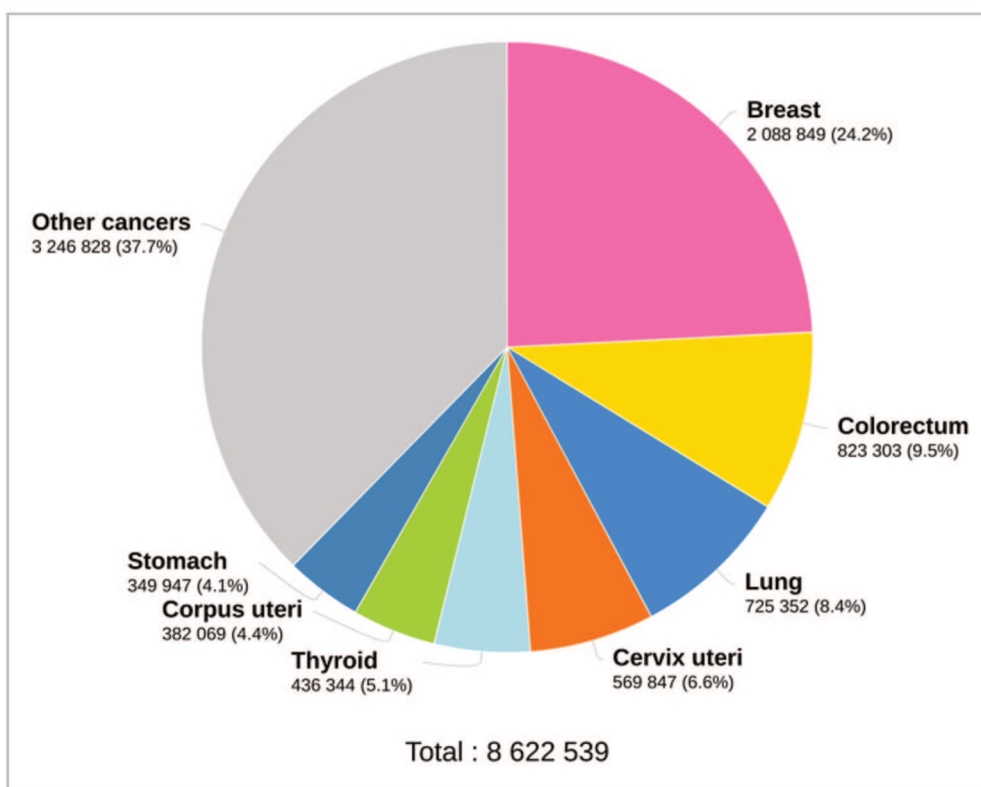


Figura 2 : Incidência dos cancros entre mulheres no mundo em 2018 (Bray *et al.*, 2018)

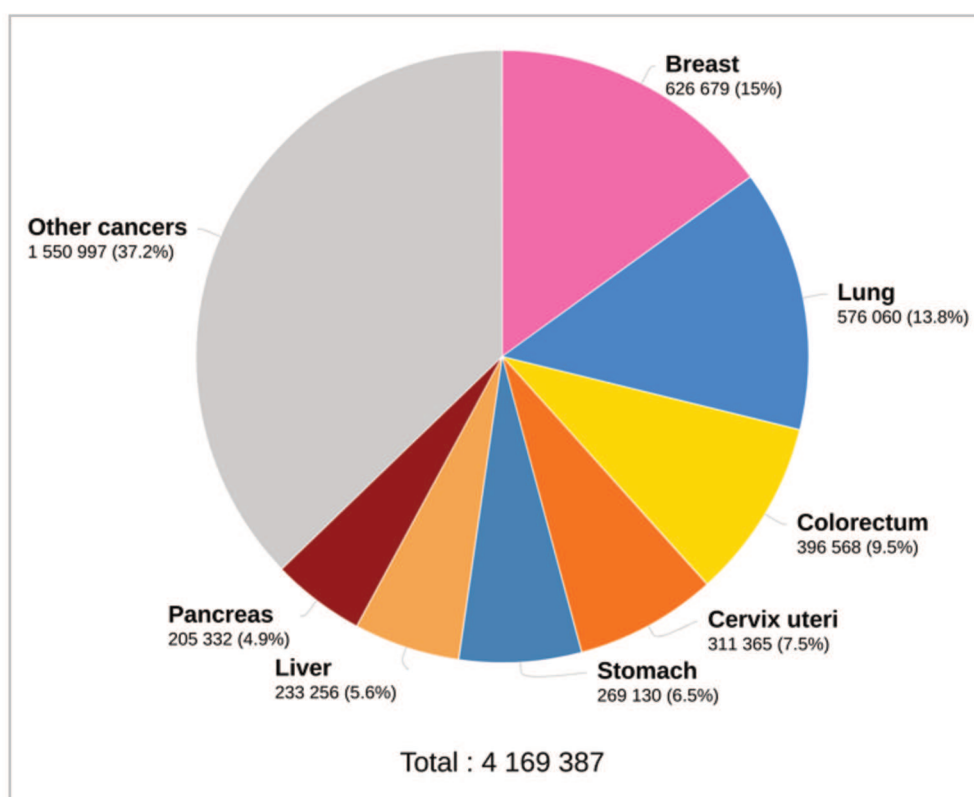


Figura 3 : Mortalidade dos cancros entre mulheres no mundo em 2018 (Bray *et al.*, 2018)

Uma em cada oito ou dez mulheres terão um cancro da mama durante a sua vida. A mortalidade por cancro da mama na América do Norte e na União Europeia diminuiu, principalmente graças à deteção precoce e às terapias sistémicas eficazes. No entanto, observamos um aumento da incidência do cancro da mama nos países em desenvolvimento, provavelmente por causa das mudanças no estilo de vida e do facto que os programas de rastreio ainda não estarem completamente instituídos. A mortalidade causada pelo cancro da mama nestas regiões continua também a aumentar, em parte por causa da falta de estudos feitos sobre o cancro da mama. (Figura 4)

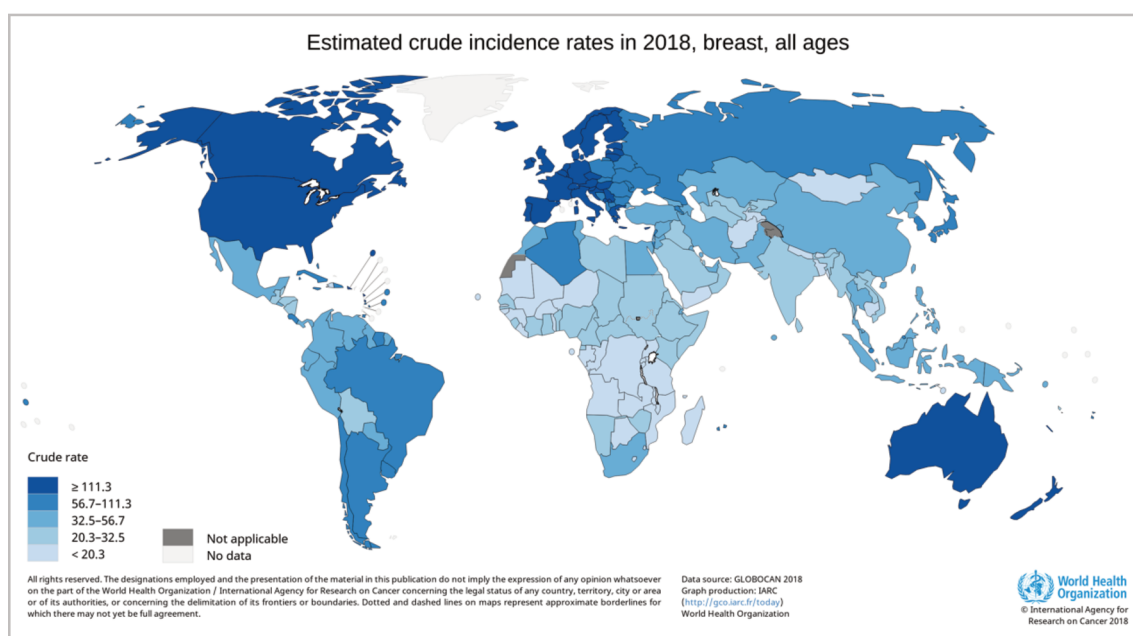


Figura 4 : Incidência do cancro da mama entre mulheres no mundo em 2018 (Bray *et al.*, 2018)

Como se pode observar na Figura 5, a incidência de cancro da mama nas mulheres em Portugal é muito superior à sua incidência a nível mundial. Trata-se, portanto, de um problema que afeta particularmente o nosso país, embora a mortalidade seja ligeiramente inferior à observada em todo o mundo.

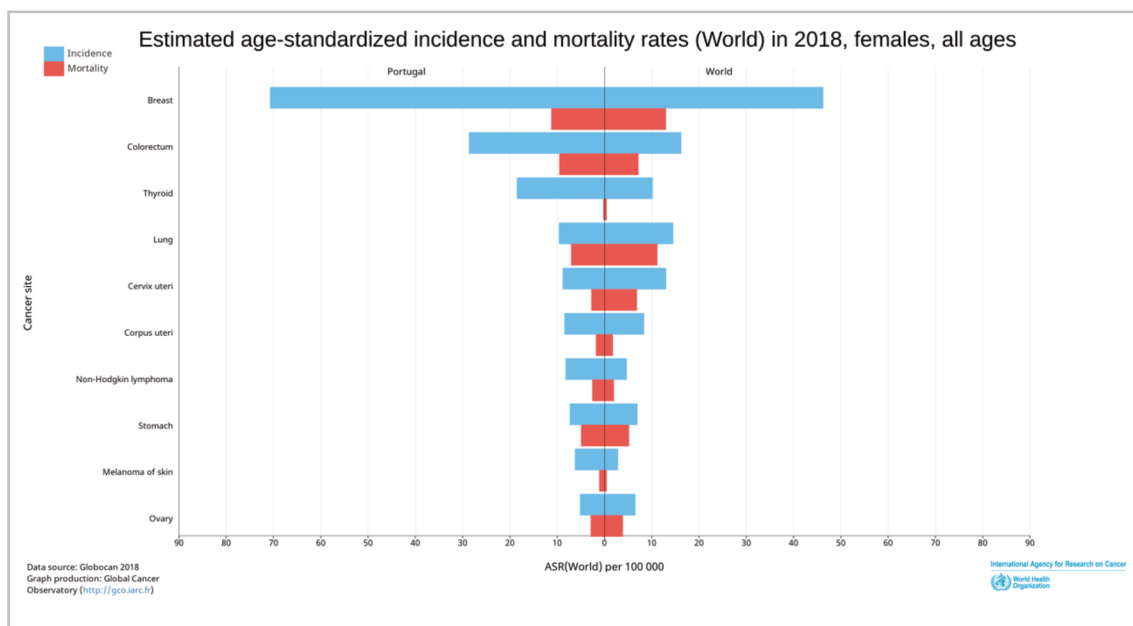


Figura 5 : Incidência e mortalidade do cancro da mama entre mulheres em Portugal e no mundo em 2018 (Bray *et al.*, 2018)

I.2.2 Sinais e sintomas

O cancro da mama ocorre quando há um crescimento não regulado de células na mama, mais comumente nos lóbulos. O cancro da mama desenvolve-se ao longo do tempo e pode ser detetado durante exames de rotina da mama, rastreios mamográficos ou após o desenvolvimento de sinais ou sintomas.

Inicialmente, não há sinais ou sintomas associados ao cancro da mama até que um nódulo palpável ou visível se desenvolva na mama. O sinal físico mais comum que pode ser detetado é a ocorrência dum nódulo mamário indolor, bem como a ocorrência na região da axila dum inchaço e dum aumento de volume dos gânglios durante os estados iniciais de metastização. No entanto, secreções mamárias sanguinolentas, peso, rubor, tumefação, deformação da mama ou retrações são sinais menos comuns, mas são um indicador significativo de malignidade e que se torna mais evidente nos estados avançados da doença. Como existem poucos sinais precoces, recomenda-se que todas as mulheres sigam as diretivas atuais de rastreio do cancro de mama para identificar o mais cedo possível as mulheres com anormalidade no tecido mamário. (Winters, Martin, Murphy, & Shokar, 2017)

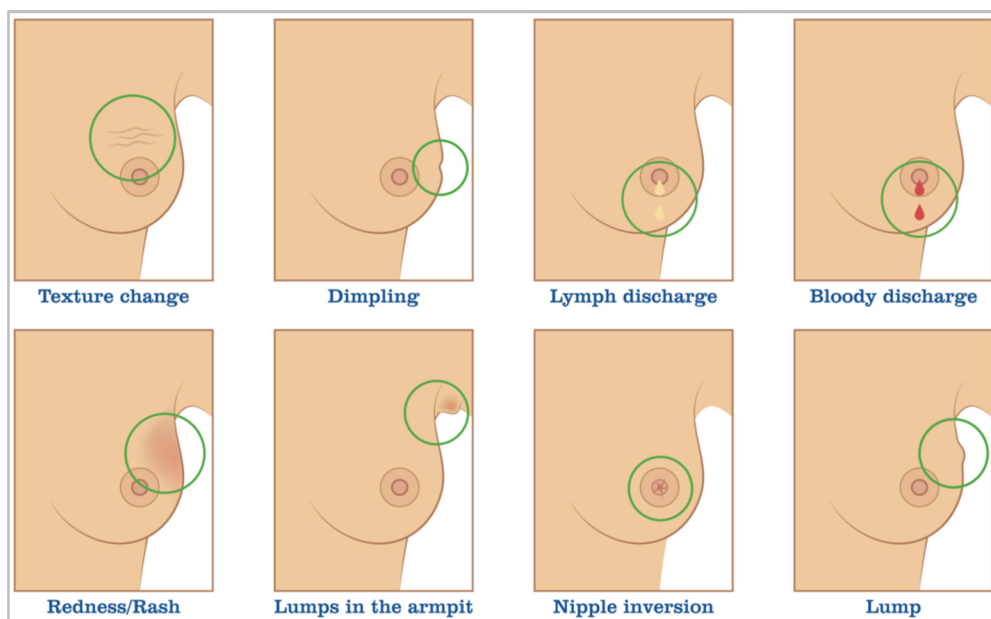


Figura 6 : Sinais do cancro da mama (Green Imaging, 2019)

1.2.3 Fatores de riscos e prevenção

Alguns estudos sugerem uma redução na mortalidade de 15% a 40% em pacientes que tenham realizado um rastreio do cancro da mama. Contudo, deve-se levar em conta que existe uma taxa considerável de pacientes sub-diagnosticadas (5-54%) ou “demasiado” tratadas levando a complicações a longo prazo, ou de falso positivo. Além disso, as mamografias falso-negativas resultam em cancro da mama não detectado (6% a 46% das mulheres examinadas), sobretudo em mulheres mais jovens com mamas mais densas. (Winters *et al.*, 2017)

Os fatores de risco do cancro da mama incluem a idade (o envelhecimento), a raça, a menarca precoce, as características da mama, os padrões reprodutivos, a Terapêutica de Substituição Hormonal, de álcool, de tabaco, a dieta, o sedentarismo e os hábitos corporais. Mutações nos genes supressores de tumor BRCA 1 e BRCA 2 estão significativamente associadas ao desenvolvimento de cancro da mama aos 70 anos de idade. A sobrevivência depende do estágio e do subtipo molecular do cancro. Por isso, recomenda-se a identificação de mulheres com risco de desenvolver mutações BRCA 1 e BRCA 2, no objetivo de realizar testes genéticos. Intervenções preventivas, tais como intervenções sobre o estilo de vida ou as opções médicas e cirúrgicas, estão disponíveis para mulheres com teste positivo para mutações no BRCA.

Como existem poucos sinais e sintomas no início da doença, a deteção precoce é uma estratégia importante para melhorar os resultados. As principais organizações profissionais recomendam rastreios com mamografia e com um acompanhamento médico apropriado no caso de resultados anormais. Os dados disponíveis sugerem que a incidência e a mortalidade nos países desenvolvidos têm declinado, enquanto a incidência e a mortalidade nos países em desenvolvimento têm aumentado. É provável que a disparidade na exposição aos fatores de riscos e a desigualdade no acesso à deteção e ao tratamento precoces do cancro da mama sejam responsáveis por estas tendências opostas. (Winters *et al.*, 2017)

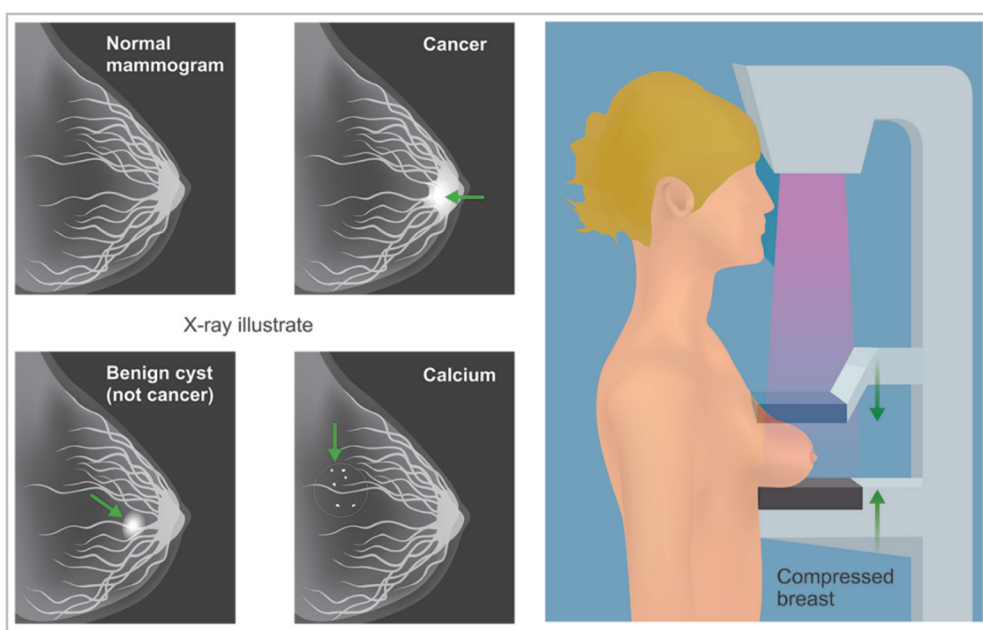


Figura 7 : Mamografia (Green Imaging, 2019)

Neste sentido, o Núcleo Regional do Centro da Liga Portuguesa Contra o Cancro procedeu em dezembro 2018 à assinatura dum protocolo que viabilizará o investimento em 2019, na região centro do Portugal, de cerca de 2,3 milhões de euros para o Rastreio de Cancro da Mama. (Liga Portuguesa Contra o Cancro, 2019)

I.2.4 Classificações da doença

O cancro da mama é uma doença heterogénea tanto no plano genético como clínico. No objetivo de organizar esta heterogeneidade, foram desenvolvidos sistemas de classificação do cancro da mama, evoluindo ao longo dos anos para uma ferramenta usada para auxiliar no tratamento e no prognóstico da doença. (Malhotra, Zhao, Band, & Band, 2010)

I.2.4.1 Classificação segundo o tipo histológico

O cancro da mama pode ser classificado segundo características histológicas. De facto, embora falemos de “cancro da mama” deveríamos falar dos “cancros da mama” visto que existem vários tipos de carcinoma da mama, com uma aparência histológica e um comportamento biológico diferente.

Os carcinomas da mama dividem-se em carcinoma *in situ* e carcinoma invasivo. Quando o carcinoma é *in situ*, o crescimento das células malignas é restrito ao interior da mama, sem invadir o tecido envolvente. Este último é subdividido em carcinoma ductal (DCIS), mais comum, ou carcinoma lobular (LCIS). Quanto aos carcinomas infiltrativos, o crescimento das células malignas continua fora do compartimento inicial. Existem o carcinoma tubular, carcinoma ductal lobular, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal infiltrativo (bem diferenciado, moderadamente diferenciado, pouco diferenciado), mucinoso, medular, infiltrativo ductal. (Figura 8) (Gobbi, 2012; Malhotra *et al.*, 2010)

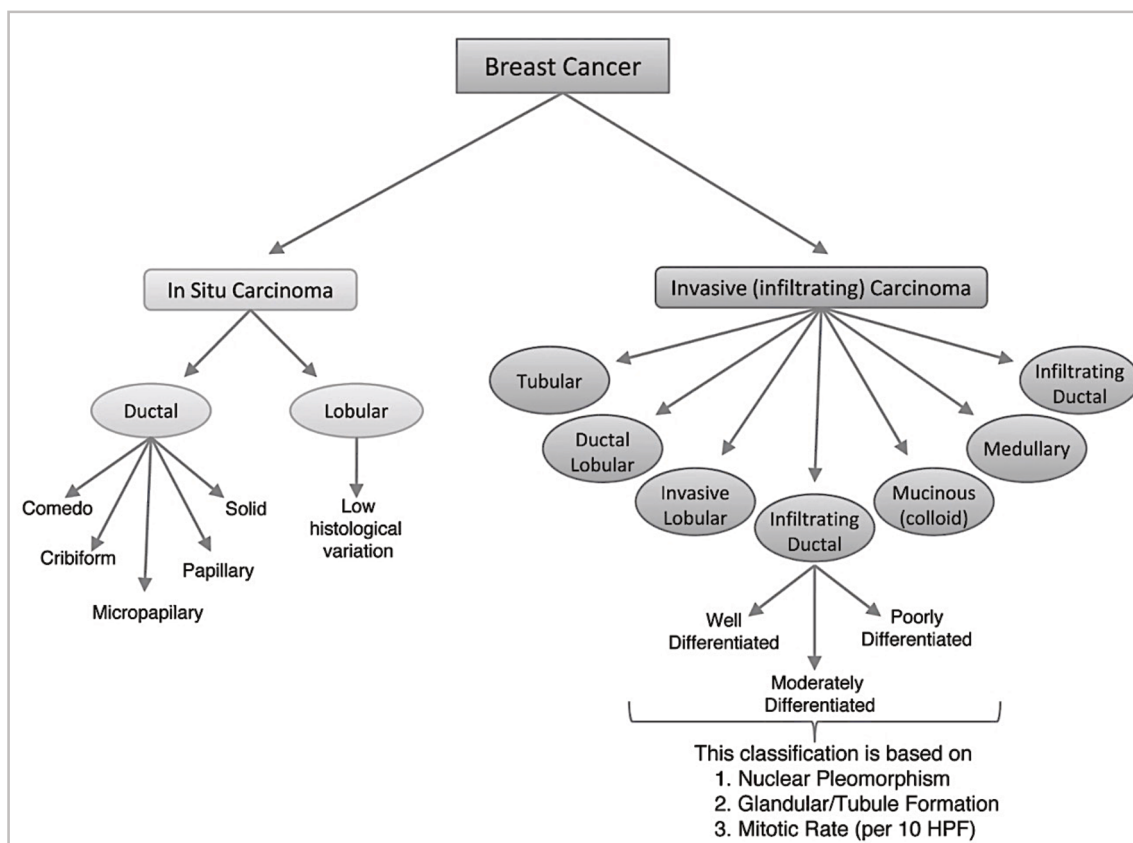


Figura 8 : Classificação histológica do cancro da mama (Malhotra *et al.*, 2010)

I.2.4.2 Classificação segundo o grau histológico

Nem todos os cancros têm a mesma agressividade. O exame anatomopatológico permite avaliar três características morfológicas do tumor: a arquitetura tumoral (formação de ductos), o pleomorfismo nuclear (formas e tamanhos dos núcleos das células tumorais), e o número de células em divisão (atividade mitótica) que indica a velocidade de crescimento das células malignas. Uma nota entre 1 e 3 é atribuída a cada característica e o grau do cancro corresponde à soma das notas obtidas para cada um dos três critérios. Obtêm-se três graus (I, II, III) que correspondem ao grau histopronóstico SBR (Scarff, Bloom e Richardson) modificado por Elston-Ellis. De maneira geral, o grau I é o tumor menos agressivo, o grau II é intermediário e o grau III é o mais agressivo.

Valor Característica	1	2	3
Formação de ductos	> 75%	10-75%	< 10%
Pleomorfismo nuclear	Núcleos pequenos, regulares, uniformes	Aumento moderado do tamanho e da forma dos núcleos	Variação marcada de tamanho e forma dos núcleos
Número de mitose	0 – 5	6 – 10	> 11

Tabela 1 : Classificação em graus histológicos – valor e característica (Cardoso *et al.*, 2017)

Grau	Diferenciação	Score	Prognóstico
G1	Bom	3 – 5	Bom
G2	Moderado	6 – 7	Razoável
G3	Pouco	8 – 9	Desfavorável

Tabela 2 : Classificação em graus histológicos (Cardoso *et al.*, 2017)

I.2.4.3 Classificação TNM e estádios

O cancro da mama pode ser classificado segundo estádios tendo em conta o tamanho do tumor primário (T), a invasão em gânglios linfáticos (N) e a presença de metástases à distância (M). É a classificação TNM, publicada pela primeira vez em 1959 pela *American Joint Commission of Cancer* (AJCC) e recentemente atualizada em 2017. As categorias TNM são determinadas e o estágio da doença é definido no momento do diagnóstico. O estágio clínico é atribuído com base em exames físicos e estudos de imagiologia, enquanto o estágio patológico é atribuído após a cirurgia. O objetivo em estabelecer estádios é prever o prognóstico do paciente e determinar um plano de tratamento adaptado. (Sawaki, Shien, & Iwata, 2018)

I.2.4.3.1 Classificação clínica TNM

T – TAMANHO E LOCALIZAÇÃO DO TUMOR PRIMÁRIO	
TX	O tumor não pode ser avaliado
T0	Não há evidências de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> (pré-maligno)
Tis (DCIS)	Carcinoma ductal in situ
Tis (LCIS)	Carcinoma lobular in situ
Tis (Paget)	Doença de Paget da mama (cancro das células da pele do mamilo)
T1	Invasão do tumor até 2 cm de extensão
T1mi	Invasão ≤ 1 mm
T1a	Invasão entre 1mm e 5 mm
T1b	Invasão entre 5 mm e 1 cm
T1c	Invasão entre 1cm e 2 cm
T2	Invasão do tumor entre 2 e 5 cm de extensão
T3	Invasão do tumor superior a 5 cm de extensão
T4	Tumor de qualquer tamanho com extensão direta para o peito (ulceração ou nódulos da pele)
T4a	Extensão do tumor além da parede torácica
T4b	Extensão do tumor até a pele (ulceração, nódulos, edema)
T4c	Extensão do tumor até a pele e a parede torácica
T4d	Carcinoma inflamatório da mama

Tabela 3 : Classificação clínica TNM – Categoria T (Van Eycken, 2017)

N – GÂNGLIOS LINFÁTICOS	
NX	Nódulos linfáticos regionais não podem ser avaliados
N0	Não há evidência de metástase nos nódulos linfáticos regionais
N1	Células tumorais isoladas e moveis ipsilaterais
N2	Propagação do tumor até 4 a 9 gânglios linfáticos
N2a	Metástases em nódulos linfáticos axilares ligados entre si ou à outras estruturas
N2b	Metástases em nódulos linfáticos internos da mama, sem metástases axilares
N3	Propagação do tumor até 10 ou mais gânglios linfáticos
N3a	Metástase em nódulos linfáticos infraclaviculares
N3b	Metástase em nódulos linfáticos internos da mama e axilares
N3c	Metástase em nódulos linfáticos subclaviculares

Tabela 4 : Classificação clínica TNM – Categoria N (Van Eycken, 2017)

M – METÁSTASES À DISTÂNCIA	
M0	Não há evidência de metástase à distância
M1	Presença de metástases à distância

Tabela 5 : Classificação clínica TNM – Categoria M (Van Eycken, 2017)

I.2.4.3.2 Classificação patológica pTNM

PT – TUMOR PRIMARIA	
Corresponde à categoria T da classificação TNM.	
PN – GÂNGLIOS LINFÁTICOS	
pNX	Nódulos linfáticos regionais não podem ser avaliados
pN0	Não há evidência de metástase nos nódulos linfáticos regionais
pN1	Micrometástases ou metástases ipsilaterais em 1-3 nódulos linfáticos axilares e/ou mamários internos
pN1mi	Micrometástases entre 0,2 mm e 2,0 mm de extensão e/ou mais de 200 células
pN1a	Metástases em 1-3 nódulos linfáticos axilares cujo pelo menos um tem uma extensão > 2,0 mm
pN1b	Metástases em nódulos linfáticos internos da mama
pN1c	Metástases em 1-3 nódulos linfáticos axilares e mamários internos
pN2	Metástases ipsilaterais em 4-9 nódulos linfáticos axilares ou mamários internos
pN2a	Metástases ipsilaterais em 4-9 nódulos linfáticos axilares (incluído pelo menos um com uma extensão > 2,0 mm)
pN2b	Metástases em nódulos linfáticos mamários internos, sem metástases axilares
pN3	
pN3a	Metástases ipsilaterais em pelo menos 10 nódulos linfáticos axilares (incluído pelo menos um com uma extensão > 2,0 mm) ou metástases em nódulos linfáticos infraclaviculares
pN3b	Metástases ipsilaterais em nódulos linfáticos axilares e mamários internos ou metástases em pelo menos 3 nódulos linfáticos axilares e mamários internos
pN3c	Metástases ipsilaterais em nódulos linfáticos subclavicular
YPN – PÓS-TRATAMENTO	
ypNX	Se não há pós-tratamentos yp ou dissecação da axila
ypN-	Categoria N é mesma que para pN
PM – METÁSTASES À DISTÂNCIA	
Corresponde à categoria M da classificação TNM.	

Tabela 6 : Classificação patológica pTNM (Van Eycken, 2017)

I.2.4.3.3 Estádios do cancro da mama

ESTÁDIOS			
Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio IA	T1	N0	M0
Estádio IB	T0, T1	N1mi	M0
Estádio IIA	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estádio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estádio IIIA	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Estádio IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Estádio IIIC	Qualquer T	N3	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Tabela 7 : Estádios do cancro da mama (Van Eycken, 2017)

I.2.4.4 Subtipos moleculares dos tumores

Desde 2000, o estudo dos genes intrínsecos expressos pelo cancro revelou a existência de cinco subtipos principais moleculares do cancro da mama : Luminal A, Luminal B, Triple-negative / Basal-like, HER2 positivo (enriquecido) e Normal-like. Estes são fatores preditivos de resposta aos tratamentos. (Cardoso *et al.*, 2017)

- Luminal A: o cancro da mama é positivo aos recetores hormonais (recetor de estrogénio RE e/ou progesterona RP), HER2 é negativo, e possui baixos níveis de proteína Ki-67. Ki-67 ajuda no controlo da velocidade de crescimento das células malignas. Tem um grau baixo (G1 ou G2), com um crescimento lento e um bom prognóstico.
- Luminal B: o cancro da mama é positivo aos recetores hormonais (recetor RE e/ou RP), HER2 pode ser positivo ou negativo, e possui altos níveis de proteína Ki-67. Tem um crescimento mais rápido do que o Luminal A e seu prognóstico é ligeiramente pior.

- Triple-negative / Basal-like: o cancro da mama é negativo aos recetores hormonais (RE e/ou PR), HER2 é negativo, e possui altos níveis de proteína Ki-67. Este tipo de cancro é mais comum nas mulheres com mutações no gene BCRA1. Tem geralmente um grau alto (G3) com um prognóstico desfavorável.
- HER2 enriquecido: o cancro da mama é negativo aos recetores hormonais (RE e/ou PR), HER2 (proteína presente na superfície das células tumorais e responsável pela sua proliferação) é positivo, e possui altos níveis de proteína Ki-67. Tem geralmente um grau alto (G3) com um crescimento mais rápido do que o tipo Luminal e com um prognóstico desfavorável. Contudo, tratamentos com terapias direcionadas apresentam bons resultados.
- Normal-like : o cancro da mama é parecido ao tipo Luminal A: é positivo aos recetores hormonais (RE e/ou PR), HER2 negativo, e baixos níveis de proteína Ki-67. Este tipo de cancro é mais comum nas mulheres com mutações no gene BCRA1. No entanto, tem geralmente um prognóstico pior do que o do Luminal A. (Dai *et al.*, 2015; Harbeck & Gnant, 2016; Merino Bonilla, Torres Tabanera, & Ros Mendoza, 2017)

	Luminal A	Luminal B	Triple-negative / Basal-like	HER2 +	Normal-like
RE / RP	++	+	-	-	+
HER2	-	+/-	-	++	-
Ki-67	+	++	++	++	+
Grau	G1 ou G2	G2 ou G3	G3	G3	G2 ou G3
Prognóstico	Favorável	Desfavorável	Desfavorável	Desfavorável	Favorável
Incidência media	50 %	15 %	12 – 17 %	15 – 30 %	≤ 8 %

Tabela 8 : Subtipos moleculares do cancro da mama (Cardoso *et al.*, 2017; Merino Bonilla *et al.*, 2017)

I.3 Tratamentos

Existem três tipos de tratamento no caso do cancro da mama. A cirurgia, a radioterapia e a terapia medicamentosa (quimioterapia, terapia direcionada, hormonoterapia). Os tratamentos feitos nas pacientes podem ser regionais/loco-regionais para a cirurgia, a radioterapia e as terapias direcionadas. Caso contrário, fala-se de tratamentos sistêmicos e abrange a quimioterapia e a hormonoterapia (medicamentosa). (Figura 9)

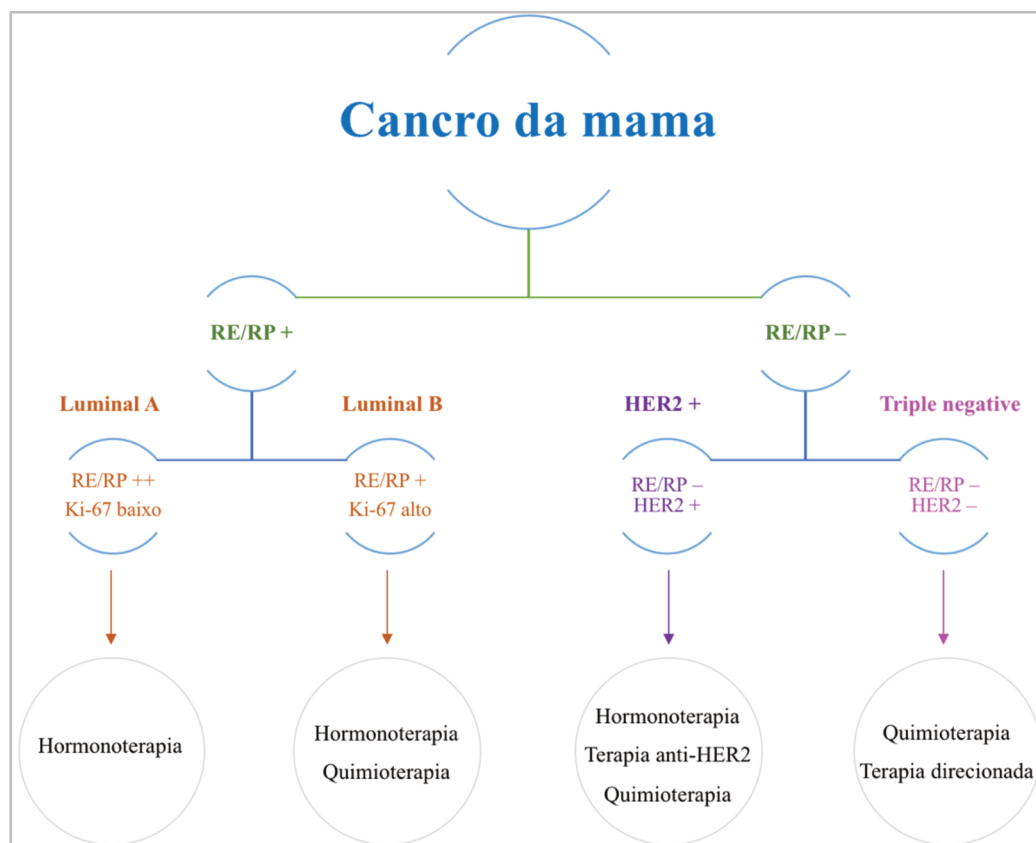


Figura 9 : Principais terapias sistêmicas no cancro da mama (Tang, Wang, Kiani, & Wang, 2016)

I.3.1 Cirurgia

É o tratamento mais adequado no caso de cancro restrito à mama, sem extensão até outras partes do corpo. Os tipos de categorias de cirurgia do cancro da mama variam segundo a quantidade de tecido a remover com o tecido tumoral, das características do cancro, da sua extensão e por fim do desejo da paciente. (Akram, Iqbal, Daniyal, & Khan, 2017)

Lumpectomia ou tumorectomia (cirurgia conservadora da mama): é uma mastectomia parcial. É o procedimento durante o qual é removido a parte da mama que contem tecido tumoral com uma margem livre, deixando a maior parte da mama intacta. Esta prática é geralmente realizada em mulheres que estão na fase inicial do cancro. Contudo, as pacientes podem necessitar de outros tipos de tratamentos complementares.

Mastectomia total: a mama é totalmente removida com objetivo de diminuir as hipóteses que o cancro da mama desenvolva-se. A mastectomia é considerada como o procedimento mais eficaz para tratar um cancro da mama já infiltrado, mas a perda da mama leva um traumatismo psicológico importante nas mulheres. Dependendo do caso, uma reconstrução mamária pode ser realizada ao mesmo tempo que a mastectomia ou posteriormente.

No caso de tumores mais infiltrativas, pode ser necessário remover nódulos linfáticos axilares e neste caso tratamentos complementares podem ser recomendados.

Ovariectomia: remoção cirúrgica dos ovários no objetivo de parar a produção de estrogénios. Ver hormonoterapia.

I.3.2 Radioterapia

Zhou *et al.* em 2012 relataram que a radioterapia é eficaz em pacientes precocemente diagnosticadas com cancro da mama. Os raios de alta energia permitem um controlo local do tumor, destruindo as células malignas. A radioterapia pode ser externa ou interna e permite reduzir a necessidade de realizar mastectomias e pode também ser usado juntamente à tumorectomia nos cancros em estádios iniciais. (Akram *et al.*, 2017)

A braquiterapia é um tipo de radioterapia que direciona a radiação apenas a zona tumoral da mama, evitando a radiação de toda a mama e diminuindo o número de sessões.

I.3.3 Terapia medicamentosa (sistémica)

A terapia sistémica é o uso de medicamentos para destruir as células tumorais. Este tipo de medicação é administrado através da corrente sanguínea para atingir as células tumorais em todo o corpo. Uma pessoa pode receber um tipo de terapia sistémica por vez ou uma combinação de terapias sistémicas administradas ao mesmo tempo. Eles também podem ser dados como parte de um plano de tratamento que inclui cirurgia e / ou radioterapia. (Henry, 2018)

I.3.3.1 Quimioterapia

A quimioterapia consiste em tomar uma medicação por via intravenosa ou oral com a finalidade de destruir as células tumorais. É frequentemente realizada além da cirurgia ou da radioterapia (terapia adjuvante) ou antes da cirurgia (neoadjuvante). A quimioterapia pode também ser prescrita em caso de cancro da mama metastático para minimizar ou adiar o seu desenvolvimento.

De acordo com a *American Cancer Society*, os fármacos geralmente incluídos na quimioterapia são :

- | | |
|---|---------------------------------------|
| - Capecitabine (Xeloda) | - Eribulin (Halaven) |
| - Carboplatin | - Fluorouracil (5-FU) |
| - Cisplatin | - Gemcitabine (Gemzar) |
| - Cyclophosphamide | - Ixabepilone (Ixempra) |
| - Docetaxel (Taxotere) | - Methotrexate (Rheumatrex, Trexall) |
| - Doxorubicin | - Paclitaxel (Taxol) |
| - Pegylated liposomal doxorubicin (Doxil) | - Protein-bound paclitaxel (Abraxane) |
| - Epirubicin (Ellence) | - Vinorelbine (Navelbine) |

Estes fármacos podem ser combinados sendo mais eficazes nas terapias adjuvantes:

- AC (doxorubicin e cyclophosphamide)
- EC (epirubicin, cyclophosphamide)
- AC ou EC (epirubicin e cyclophosphamide) seguido por T (doxorubicin e cyclophosphamide, seguido por paclitaxel e docetaxel)
- CAF (cyclophosphamide, doxorubicin, e 5-FU)
- CEF (cyclophosphamide, epirubicin, e 5-FU)
- CMF (cyclophosphamide, methotrexate, e 5-FU)
- TAC (docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide)
- TC (docetaxel and cyclophosphamide)

A quimioterapia pode também ser conjugada com as terapias direcionadas contra HER2. Permite assim uma ação mais específica das células tumorais, diminuindo a destruição inútil das células normais com proliferação importante. (Henry, 2018)

- AC-TH (doxorubicin, cyclophosphamide, paclitaxel ou docetaxel, trastuzumab)
- AC-THP (doxorubicin, cyclophosphamide, paclitaxel ou docetaxel, trastuzumab, pertuzumab)
- TCHP (paclitaxel or docetaxel, carboplatin, trastuzumab, pertuzumab)
- TCH (paclitaxel ou docetaxel, carboplatin, trastuzumab)
- TH (paclitaxel, trastuzumab)

I.3.3.2 Hormonoterapia

Alguns tumores da mama têm a característica de serem sensíveis às hormonas femininas como o estrogénio e a progesterona, produzidas naturalmente pelo organismo, e que estimulam o seu crescimento. A terapia hormonal ou terapia endócrina é um tratamento que impede a ação estimulante das hormonas femininas nas células tumorais.

Existem dois tipos de terapia hormonal: a terapia medicamentosa que atua por via sistémica e a terapia não medicamentosa que consiste em interromper a produção de estrogénio pelos ovários, removendo-os por cirurgia (ovariectomia) ou irradiando-os (radioterapia). (Henry, 2018)

Nesta parte, abordamos a terapia medicamentosa da hormonoterapia, sendo a parte não medicamentosa abordada no capítulo Cirurgia.

- Supressora ovariana:

A hormona libertadora de gonadotrofina (GnRH) ou a hormona libertadora de hormona luteinizante (LHRH) impedem a produção de estrogénio pelos ovários, causando uma menopausa temporária.

- ↳ Leuprolide (Eligard, Lupron)

- ↳ Goserelin (Zoladex)

- Anti-estrogénios:

Ligando-se à superfície das células tumorais, o Tamoxifen impede a ligação dos estrogénios às células responsáveis pela proliferação do cancro da mama. É eficaz para diminuir o risco de recorrência do cancro. Este tratamento funciona tanto nas mulheres pós-menopáusicas do que nas mais jovens.

O Fulvestrant é utilizado em mulheres na pós-menopausa com cancro da mama sensível às hormonais, de estágio avançado ou que tem metástases.

- Anti-aromatase:

Os inibidores da aromatase (AIs) diminuem a quantidade de estrogênio produzido em outros tecidos além dos ovários nas mulheres na pós-menopausa, bloqueando a enzima aromatase.

↳ Anastrozole (Arimidex)

↳ Exemestane (Aromasin)

↳ Letrozole (Femara)

I.3.3.3 Terapia direcionada

A terapia direcionada é um tratamento direcionado para os genes, as proteínas ou o ambiente tecidual do cancro que contribui para o crescimento e a sobrevivência deste último. Este tipo de tratamento bloqueia o crescimento e a disseminação das células tumorais, limitando os danos às células saudáveis. (Henry, 2018) Os principais tratamentos de terapias direcionada são os seguintes:

↳ O Trastuzumab (Herceptin) atua como uma terapia para o cancro da mama HER2-positivo não metastático. É um anticorpo monoclonal que vai bloquear o recetor HER2 e por consequência impedir os sinais de proliferação. Permite o tratamento das pacientes com estágio I até III, muitas vezes combinado com quimioterapia.

↳ Pertuzumab (Projeta) é usado no tratamento das pacientes com estágio II e III, combinado com Trastuzumab e quimioterapia.

↳ Neratinib (Nerlynx) é recomendado no tratamento do cancro da mama positivo por HER2 em estágio inicial e de alto risco. É tomado após um ano de tratamento com Trastuzumab.

↳ Ado-trastuzumab emtansine ou T-DM1 (Kadcyla). Permite que o fármaco administra quimioterapia nas células tumorais, diminuindo ao mesmo tempo a quantidade de quimioterapia recebida pelas células saudáveis. Significa geralmente que causa menos efeitos colaterais do que a quimioterapia clássica.

I.3.3.4 Imunoterapia

A imunoterapia, ou terapia biológica, tem por objetivo aumentar as defesas naturais do corpo para combater o cancro. Utilizam-se materiais fabricados pelo organismo ou em laboratório para melhorar, direcionar ou restaurar a função do sistema imunológico. Atualmente, a imunoterapia para o cancro da mama, tanto em fase inicial como tardia, é proposta em ensaios clínicos. (Henry, 2018)

↳ Atezolizumabe (Tecentriq)

↳ Pembrolizumabe (Keytruda)

II. A doença periodontal

A doença periodontal é uma doença multifatorial que inclui um conjunto de condições de inflamação crónica dos tecidos de suporte do dente, o periodonto. A inflamação pode limitar-se à gengiva no caso da gengivite ou estender-se até à parte mais profunda do periodonto, o osso alveolar, levando à periodontite.

O biofilme bacteriano presente nas superfícies dentárias é o principal responsável pelas doenças periodontais. Embora a resposta do hospedeiro determine a progressão da doença junto com fatores locais (placa e cálculo), a genética, os fatores ambientais, os hábitos de vida e vários outros determinantes sociais, a saúde sistémica do paciente também desempenham um papel importante no desenvolvimento da periodontite.

Além disso, os efeitos deletérios dos periodontopatógenos não se limitam ao periodonto, mas também exercem os seus efeitos nocivos sobre a saúde sistêmica dos pacientes.

II.1 Definição do periodonto

O periodonto, ou “tecido de suporte dos dentes”, constitui uma unidade biológica e funcional em constante evolução que sofre algumas mudanças com a idade e que esta sujeito às mudanças morfológicas associadas às alterações funcionais e ao ambiente oral.

É formado pela gengiva, o cemento radicular, o ligamento periodontal e o osso alveolar. (Lang & Lindhe, 2015)

A sua função primária é fixar o dente ao tecido ósseo dos maxilares e manter a integridade da superfície da mucosa mastigatória da cavidade oral.

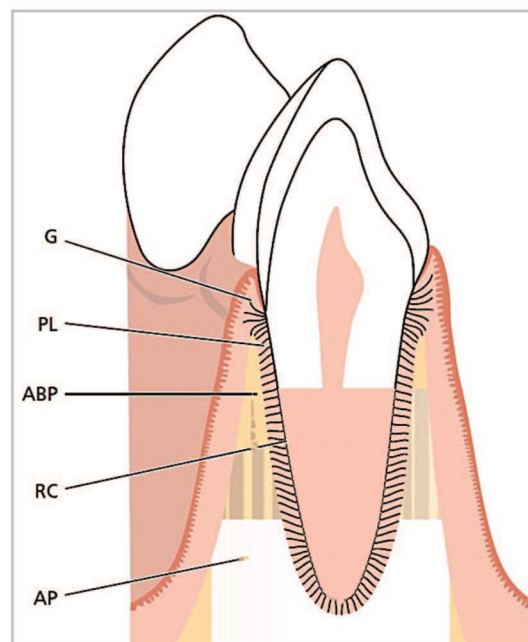


Figura 10 : Esquema do periodonto (Lang & Lindhe, 2015)
G = gengiva, PL = ligamento periodontal, RC = cemento radicular
ABP = osso alveolar ou “alveolar proper bone”

II.1.1 A gengiva

A gengiva é uma mucosa que faz parte da mucosa oral, é a parte mais em periferia do periodonto.

A mucosa oral é composta por 3 tipos de mucosa:

- ① A mucosa mastigatória, queratinizada, que reveste as gengivas e o palato duro.
- ② A mucosa especializada, queratinizada também, que cobre o dorso da língua.
- ③ A mucosa de revestimento, não queratinizada, representa a parte maior de mucosa bucal, reveste os lábios, as bochechas, o pavimento, o soalho da língua, o palato mole e a mucosa alveolar.

A gengiva é a parte de mucosa mastigatória que reveste o processo alveolar e rodeia a parte cervical dos dentes. É constituída por uma camada epitelial queratinizada e uma camada de tecido conjuntivo subjacente denominado lamina própria. A gengiva obtém a sua forma e textura definitiva ao mesmo tempo que a erupção dentária.

Podemos dividir a gengiva em 3 partes que são: a gengiva livre ou marginal, a gengiva interdentária e a gengiva inserida.

- A gengiva livre ou marginal (1-3 mm) constitui o contorno gengival do dente e inicia-se ao lado da parte coronal do dente, estendendo-se até ao nível do epitélio juncional, formando o sulco gengival. A gengiva livre não é ligada ao dente, mas segue a linha da junção amelocementaria (JAC).
- A gengiva interdentária ou papila interdentária situa-se no espaço entre dois dentes adjacentes.
- A gengiva inserida (0,5-8 mm) é uma mucosa queratinizada firmemente ligada ao perióstio do osso alveolar subjacente. Estende-se do sulco até à linha de junção muco-gengival que a separa da mucosa alveolar.

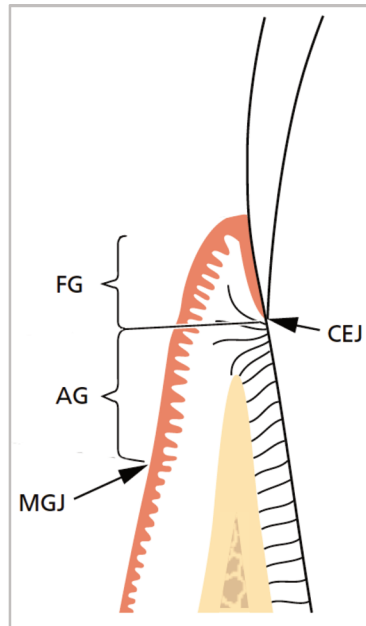


Figura 11 : A gengiva (Lang & Lindhe, 2015)
 FG = gengiva livre, AG = gengiva inserida, CEJ = junção amelo-cementária,
 MGJ = junção muco-gengival

II.1.2 O cemento radicular

O cemento radicular é um tecido mineralizado avascular especializado que cobre as superfícies radiculares, às vezes estendendo-se até ao canal radicular ou pequenas porções coronais. Caracteriza-se por deposição contínua ao longo da vida, sem sofrer remodelação ou reabsorção fisiológica.

Serve como fixação às fibras principais do ligamento periodontal na raiz e contribui para o processo de reparação após uma lesão na superfície da raiz.

É constituída por fibrilas de colagénio integradas numa matriz orgânica e tem um teor mineral, principalmente hidroxiapatite, superior em peso ao do osso: 65% para o cemento contra 60% para o osso.

II.1.3 O ligamento periodontal

O ligamento periodontal é um tecido conjuntivo ricamente vascularizado, celular e innervado que envolve as raízes dos dentes. As suas fibras ligam o cemento da raiz à lâmina dura ou ao osso alveolar próprio. A sua largura é geralmente de 0,25 mm, mas pode variar entre 0,2 e 0,4 mm.

A presença dum ligamento periodontal permite que as forças induzidas durante a função mastigatória e outros contatos dentários sejam distribuídas e absorvidas pelo processo alveolar através do osso alveolar próprio. O ligamento periodontal também é essencial para a mobilidade dentária.

II.1.4 O osso alveolar

O processo alveolar é a extensão do osso basal dos maxilares superior e inferior. Envolve o dente do apex até um nível cerca de 1 mm apical na junção amelocementaria (JAC), formando os alvéolos dentários. Ajuda para fixar os dentes e para distribuir as forças mastigatórias.

Existem dois tipos de osso alveolar: uma parte mais compacta que cobre o alvéolo, chamada "lâmina dura" (LD) e uma outra mais esponjosa que nas radiografias tem a aparência de uma malha, chamada "osso trabecular".

II.2 Saúde periodontal

A saúde periodontal foi definida pela Academia Americana de Periodontologia (AAP) como a ausência de sinais tais como a perda de inserção óssea, a inflamação ou de sintomas. Esta definição foi completada a fim de não alcançar uma prevalência irrealista da doença periodontal. A saúde periodontal é uma combinação equilibrada de: dentição funcional, sem dor, fixação periodontal estável e, por fim, o bem-estar social e psicológico do indivíduo. (Mariotti & Hefti, 2015)

A microbiota do sulco gengival saudável foi recentemente definida pela sequência das regiões V1-2 e V4 dos genes rRNA 16S. Nos sulcos gengivais saudáveis (<4 mm de profundidade), as proteínas de phylum, sobretudo as gama-proteobactérias dos géneros *Acinetobacter*, *Haemophilus* e *Moraxella*, foram as mais prevalentes. Dentro do phylum Firmicutes, a classe de bacilos incluindo os géneros *Streptococcus*, *Granulicatella* e *Gemella* também foi associada à saúde. Juntas, estas bactérias mantêm o equilíbrio da microbiota. (Costalonga & Herzberg, 2014)

II.3 A doença periodontal

II.3.1 Generalidades

A doença periodontal é definida como uma doença multifatorial envolvendo um conjunto de condições inflamatórias crônicas dos tecidos de suporte do dente, como a gengiva, o cemento radicular, o ligamento periodontal e o osso alveolar, que podem levar à perda do dente afetado ou mesmo à inflamação sistêmica. É uma doença complexa que envolve componentes microbianos, fatores ambientais e variações genéticas do hospedeiro no seu desenvolvimento. (Kornman, 2008)

A doença periodontal ocorre quando há uma falha no equilíbrio entre o biofilme microbiano e o hospedeiro por causa de uma disbiose ou de uma reação exagerada do sistema imunológico do hospedeiro à presença microbiana. O aumento do estado inflamatório leva então à danificação dos tecidos de suporte do dente. Esta situação fisiopatológica persiste até que o dente afetado seja perdido ou o biofilme removido terapeuticamente. (Kinane, Stathopoulou, & Papapanou, 2017)

II.3.2 Patogénese da periodontite

Desde a década de 1950, a microbiota da bolsa periodontal tem sido estudada utilizando métodos de cultura. Os investigadores procuraram definir as espécies microbianas que atuam na iniciação e a progressão da doença.

Entre a gengiva e a superfície do dente, existem até 700 espécies bacterianas que colonizam a gengiva em quantidades variáveis. Há geralmente 103 bactérias no sulco saudável e até 108 bactérias em bolsas periodontais patológicas. Algumas bactérias vivem em harmonia com o hospedeiro, é a flora comensal, enquanto outras podem perturbar a homeostase bacteriana do hospedeiro.

De acordo com a classificação estabelecida por Socransky *et al.* em 1998, as bactérias que compõem a placa bacteriana são classificadas em 6 grupos: amarelo, verde, roxo, laranja, vermelho e os actinomyces (Figura 12).

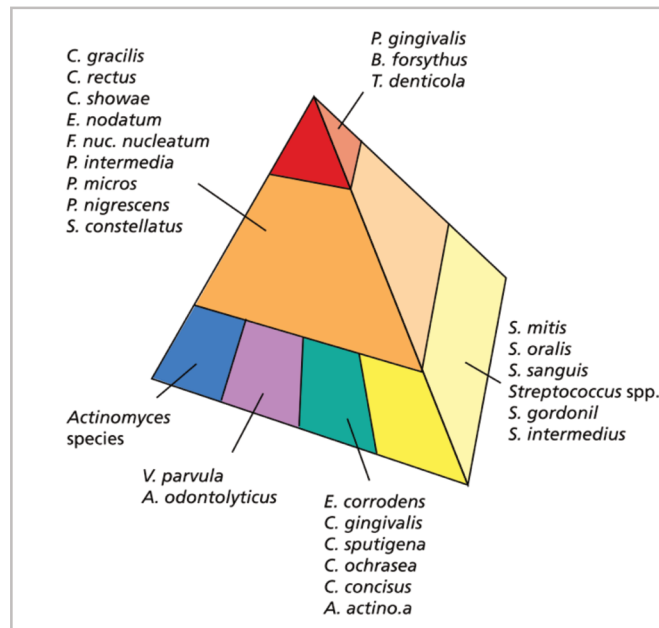


Figura 12 : Complexos bacterianos da doença periodontal (Lang & Lindhe, 2015)

As várias bactérias na placa bacteriana colonizam o sulco um de cada vez. Inicialmente, a colonização é realizada por proteínas salivares, como as mucinas sialiladas, as proteínas ricas em prolina, a alfa-amilase e a aglutinina salivar. Em seguida, os colonizadores primários, como alguns *Streptococcus*, ligam-se às proteínas salivares e produzem recetores que lhes permitem ser reconhecidos pelos colonizadores secundários (*Actinomyces*, etc.). Assim, as últimas espécies a colonizar o sulco gengival fazem parte do complexo vermelho e são detetadas só na presença do complexo laranja. Estas são *Porphyromonas Gingivalis*, *Treponema Denticola* e *Tannerella Forsythia*. Estas três espécies são fortemente ligadas à destruição periodontal e são definidas por muitos estudos como bactérias patogénicas fundamentais. De facto, são as espécies colonizadoras tardias que perturbam o equilíbrio entre o hospedeiro e as bactérias, mesmo quando estão em quantidades mínimas. Como Hajishengallis *et al.* demonstraram em 2011 e 2012, mesmo com níveis muito baixos de colonização (< 0,01% da microbiota total), *Porphyromonas Gingivalis* pode levar a um aumento do número total de bactérias orais e a alterações na composição da flora comensal. Resulta em uma reação inflamatória que leva à perda óssea periodontal. (Ji, Choi, & Choi, 2015)

II.3.3 Resposta imunitária

Três barreiras defensivas estão envolvidas na luta contra a proliferação patológica de espécies bacterianas periodontais:

- Barreira molecular: peptídeos antimicrobianos (protéases, lisozimas...), IgA presente na saliva e anticorpos contidos no fluido gengival
- Barreira celular: numerosas células polinucleares neutrófilas encontradas no fundo do sulco capazes de fagocitar bactérias (enzimas lisossômicas, peptídeos antimicrobianos)
- Barreira mecânica: as células epiteliais que revestem as paredes e o fundo do sulco atuam como barreira física.

Quando as bactérias se acumulam no espaço do sulco, estas barreiras de defesa são sobrecarregadas e uma resposta imune inata e adaptativa é desenvolvida.

Primeiro, a resposta imune inata começa com o reconhecimento de moléculas segregadas por bactérias (lipopolissacarídeos, peptidoglicanos...) por recetores TLRs presentes na superfície das células imunes. Este processo dá origem a uma cascata de reações que levam à liberação de citocinas e quimiocinas pelas células imunes, levando ao recrutamento de outras células imunes.

As células epiteliais sintetizam IL-8, que é responsável pelo recrutamento de neutrófilos da circulação geral para os locais afetados.

Estes polimorfos neutrófilos sintetizam então interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e TNF- α , responsáveis pela destruição dos tecidos periodontais. Eles também sintetizam metaloproteases de matriz (MMP-2, MMP-8, MMP-9...) que são enzimas também envolvidas em mecanismos de destruição de tecidos. Finalmente, podem segregar uma molécula, a RANK-L, que está envolvida na ativação e diferenciação dos osteoclastos e, portanto, na reabsorção localizada do osso alveolar. Os fibroblastos também sintetizam, após reconhecimento dos peptídeos bacterianos, TNF- α , IL-6, IL-8, RANK-L e MIP-1 α , que são citocinas que também estão envolvidas no início dos fenômenos inflamatórios e na destruição dos tecidos periodontais. Os fibroblastos também sintetizam metaloproteases de matriz (MMP-1, MMP-2, MMP-8, MMP-9).

O reconhecimento de produtos bacterianos por TLRs expressos na superfície dos monócitos é responsável pela ativação destas células em osteoclastos. Além disso, as células dendríticas, já capazes de produzir citocinas como IL-12 e IL-18, irão fagocitar

os peptídeos bacterianos e apresentá-los aos linfócitos B e T. Estes últimos irão ativar e diferenciar-se para desencadear a resposta imunológica adaptativa. Os anticorpos contra os antígenos bacterianos produzidos pelos linfócitos B formam complexos imunitários, que são depois fagocitados por células fagocitárias. As células T sintetizarão IL-17, TNF- α mas produzirão principalmente citocinas pró-inflamatórias (LT-CD4) que aumentarão a destruição do tecido ou se ligarão aos recetores TCR das células infetadas para liberar enzimas lisossômicas causando sua destruição. Além disso, os linfócitos B e T têm a capacidade de sintetizar o RANK-L, que normalmente pode ser bloqueado por um ligante, a osteoprotegerina (OPG), sintetizada por fibroblastos periodontais. No caso da periodontite, a síntese de OPG diminui, o RANK-L fica então ativo e liga-se à superfície dos pré-osteoclastos, fazendo com que eles se diferenciem em osteoclastos, aumentando assim a reabsorção óssea. Por sua vez, o TNF- α inibirá a diferenciação osteoblástica e ativará a diferenciação osteoclástica. Além disso, ativa a liberação de metaloproteinases de matriz, que são responsáveis pela degradação do ligamento periodontal. A IL-17 promove a liberação de RANK-L, destruindo assim o osso alveolar, mas também o recrutamento e ativação de células imunes em locais contaminados por patógenos periodontais, causando assim uma maior libertação de citocinas inflamatórias responsáveis pela destruição tecidual.

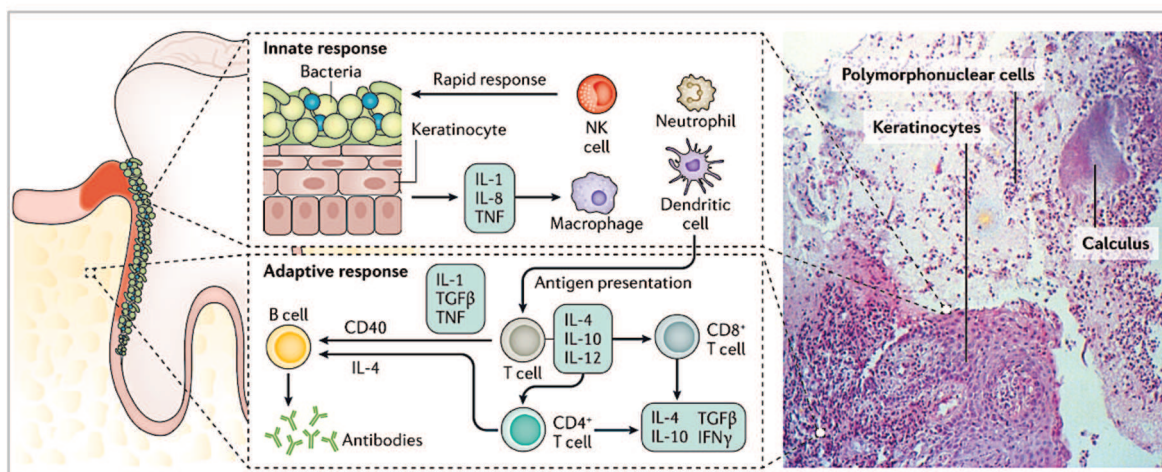


Figura 13 : Resposta imunitária em periodontite crônica (Kinane *et al.*, 2017)

A *Porphyromonas Gingivalis* é capaz de se ligar à superfície das células epiteliais, desencadeando reações em cadeia que bloqueiam os mecanismos de apoptose, bem como a liberação de IL-8 das células epiteliais (citoquinas ativando o recrutamento de neutrófilos para locais infectados). As condições são então ideais para a sua proliferação. Além disso, os lipopolissacarídeos sintetizados por *Porphyromonas Gingivalis* não ativam a TLR4, promovendo também a proliferação deste patógeno. Finalmente, *Porphyromonas Gingivalis* liberta proteases, gengivas, que são capazes de clivar as moléculas do complemento para as tornar inativas. Permite que outros patógenos se multipliquem enquanto o sistema de complemento está paralisado por *Porphyromonas Gingivalis*. Além disso, um dos produtos de clivagem das moléculas do complemento, C5a, tem a capacidade de se ligar ao seu recetor C5aR na superfície dos leucócitos, resultando numa diminuição da produção de enzimas de degradação pelos fagócitos. Por outro lado, a presença de *Porphyromonas Gingivalis* ativa a libertação de defensinas no fluido gengival. No entanto, a *Porphyromonas Gingivalis*, assim como muitos outros agentes patogénicos, têm alguma resistência a estas defesas, ao contrário das bactérias da flora comensal. Isto favorece novamente a transição de uma flora bacteriana simbiótica para uma flora bacteriana disbiótica. Esta flora bacteriana disbiótica que se desenvolve, graças à paralisia dos mecanismos de defesa por *Porphyromonas Gingivalis*, ativa o sistema complemento e a produção de citoquinas inflamatórias, na origem da destruição dos tecidos periodontais. (Hajishengallis *et al.*, 2012)

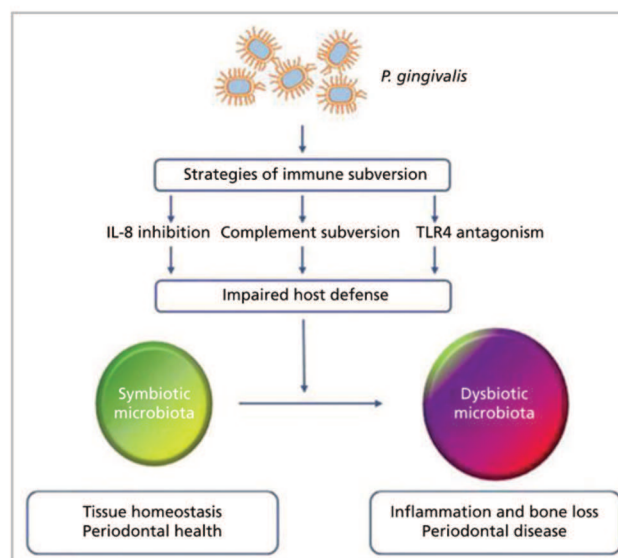


Figura 14 : Papel da bactéria *Porphyromonas Gingivalis* (grupo vermelho) na reação inflamatória. (Lang & Lindhe, 2015)

II.3.4 Fatores de risco e predisposição

A saúde periodontal não se limita apenas à presença ou ausência de placa bacteriana e de bactérias presentes no fluido gengival crevicular. Tem em conta todos os fatores responsáveis pelo aparecimento da doença, bem como o restabelecimento e a manutenção da saúde periodontal. Os determinantes da saúde periodontal dividem-se em três categorias : a microbiologia, o hospedeiro e o ambiente. (Figura 15) (Lang & Bartold, 2017)

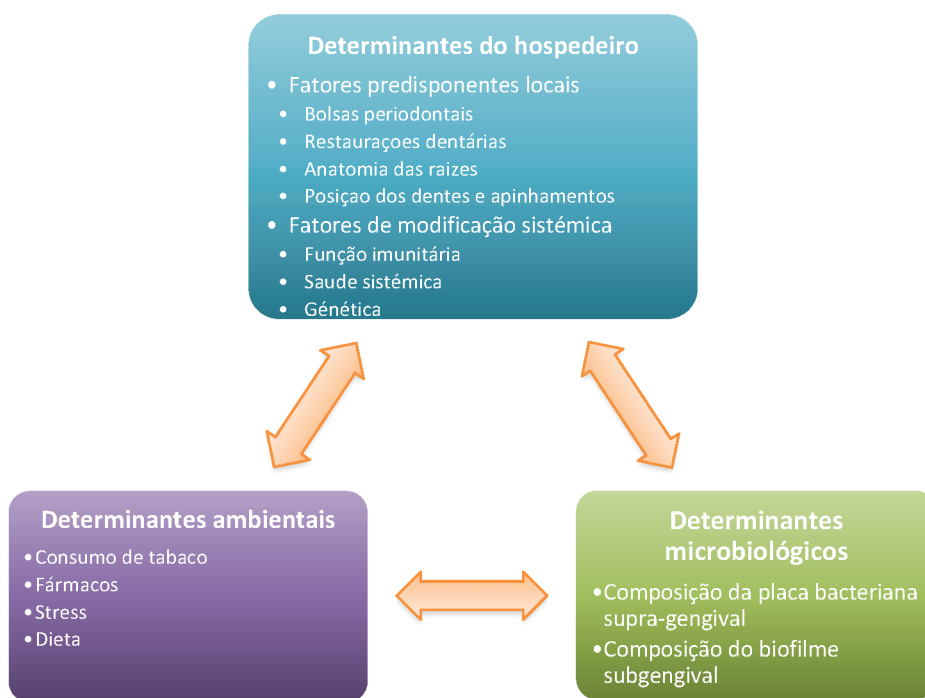


Figura 15 : Determinantes da saúde periodontal clínica (Lang & Bartold, 2017)

II.3.5 Diagnóstico

Sendo o início da doença periodontal geralmente indolor, é comum que esta tenha atingido graus avançados de gravidade antes de ser detetada e o tratamento ser iniciado. As características clínicas da periodontite crónica incluem rubor, alteração da textura e edema da gengiva marginal, hemorragia da bolsa gengival à sondagem, aumento da profundidade da bolsa periodontal, destruição das estruturas de suporte dos dentes (ligamento e osso alveolar), recessão da gengiva marginal, aumento da mobilidade até à perda dos mesmos. A dor pode surgir com exacerbações agudas devido a abscessos ou perda dos dentes causados pelo enfraquecimento do suporte dentário.

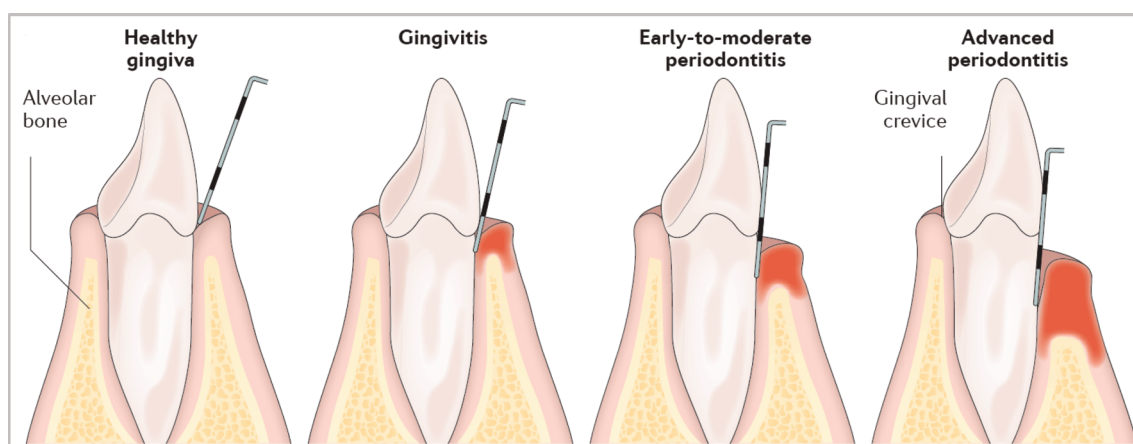


Figura 16 : Os principais estádios da doença periodontal (Kinane *et al.*, 2017)

O diagnóstico de periodontite crônica baseia-se principalmente numa série de medidas clínicas registadas no periodontograma. Incluem o nível de inserção clínica, a hemorragia à sondagem, a profundidade de sondagem e os achados radiográficos. Informações adicionais, como a história médica e familiar e as características clínicas específicas (localização das lesões, quantidade de placa relativamente à progressão da doença, etc.), podem ajudar a identificar diferentes tipos de doenças periodontais.

Um diagnóstico preciso requer um trabalho rigoroso da parte do médico dentista, que melhora com a sua experiência, com reavaliações regulares do estado periodontal para adaptar passo a passo o tratamento.

Apesar serem hoje em dia os dados os mais úteis no diagnóstico periodontal, o nível de inserção clínica, a hemorragia à sondagem, a profundidade de sondagem e os achados radiográficos são parâmetros clínicos e radiográficos capazes de avaliar a extensão e gravidade da doença só no momento do exame. Nenhuma informação pode ser extrapolada sobre a atividade futura da doença. É por isso que o acompanhamento dos pacientes ao longo dos anos é fundamental. (Kinane *et al.*, 2017)

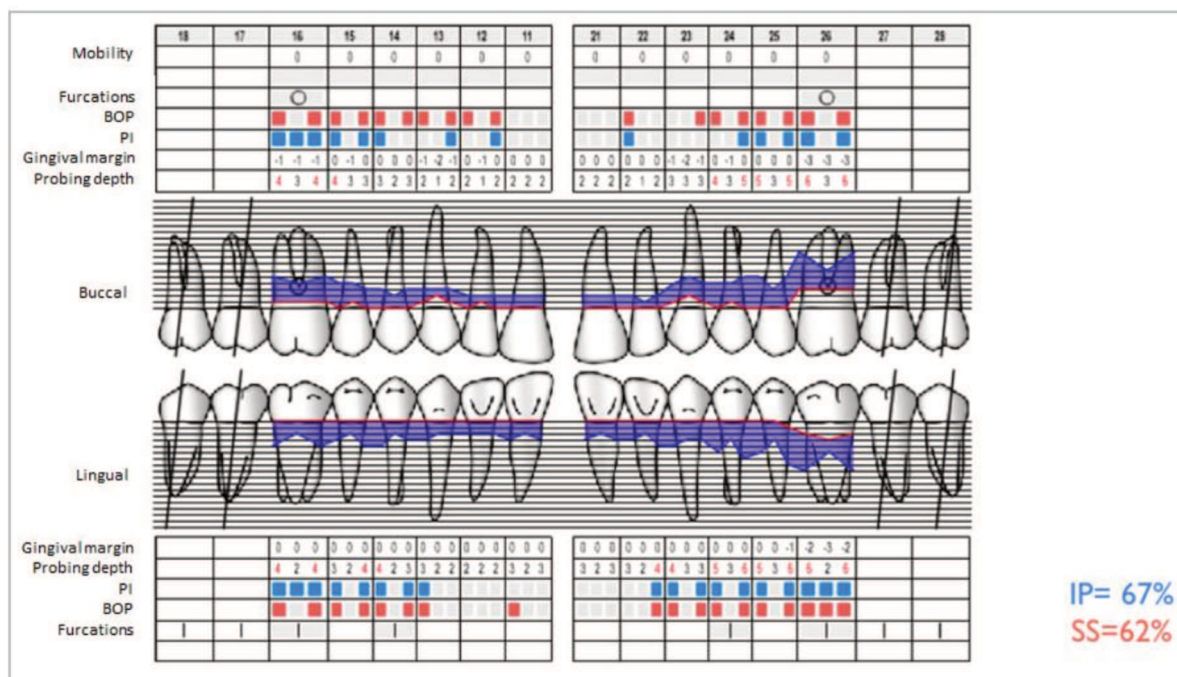


Figura 17 : Periodontograma no caso dum paciente com periodontite moderada generalizada (Barallat & Pascual, 2018)

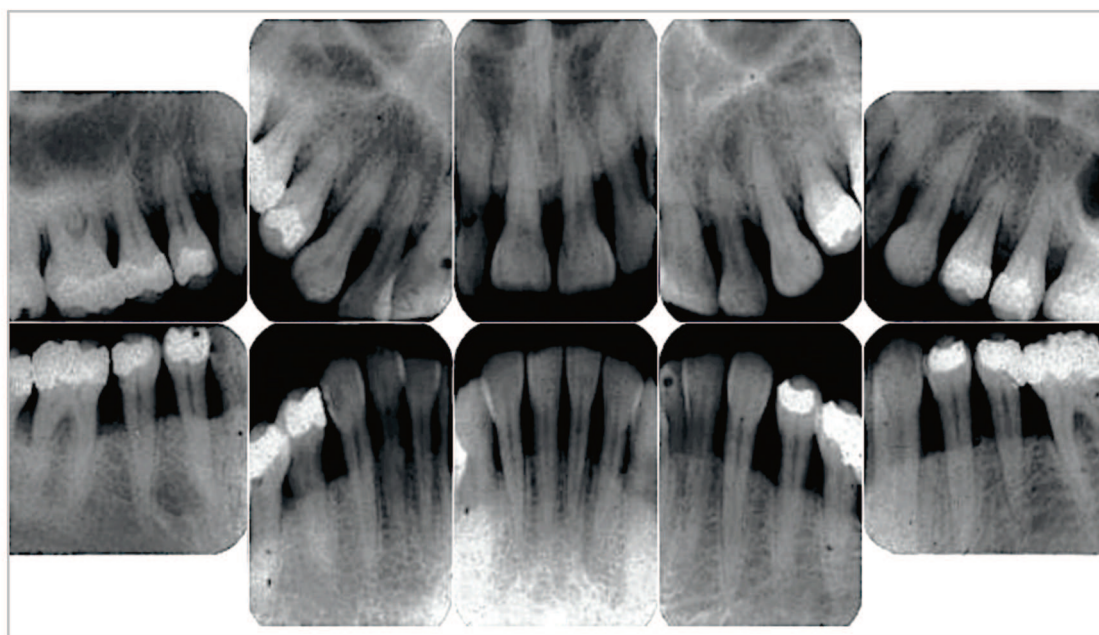


Figura 18 : Status periodontal duma paciente com periodontite agressiva generalizada (Kinane *et al.*, 2017)

II.3.6 Classificação das doenças periodontais e condições

Em 2018, G. Caton *et al.*, resumiram numa tabela a classificação mais recente realizada sobre as várias formas de doenças periodontais., criada pela Academia Americana de Periodontologia. É composto por três grupos principais, cada um dividido em subgrupos : (Figura 19)

- Saúde Periodontal, doenças gengivais e condições – Saúde periodontal e saúde gengival, Gengivite induzida pelo biofilme dentário, Doença gengival não induzida pelo biofilme dentário).
- Periodontite – Doenças periodontal necrosante, Periodontite, Periodontite como manifestação de doenças sistémicas.
- Outras Condições que Afetam o Periodonto – Doença sistémica ou condições afetando o periodonto, abscesso periodontal e lesões endodôntico-periodontais, Deformações mucogengivais e condições, Fatores relacionados aos dentes e às próteses.

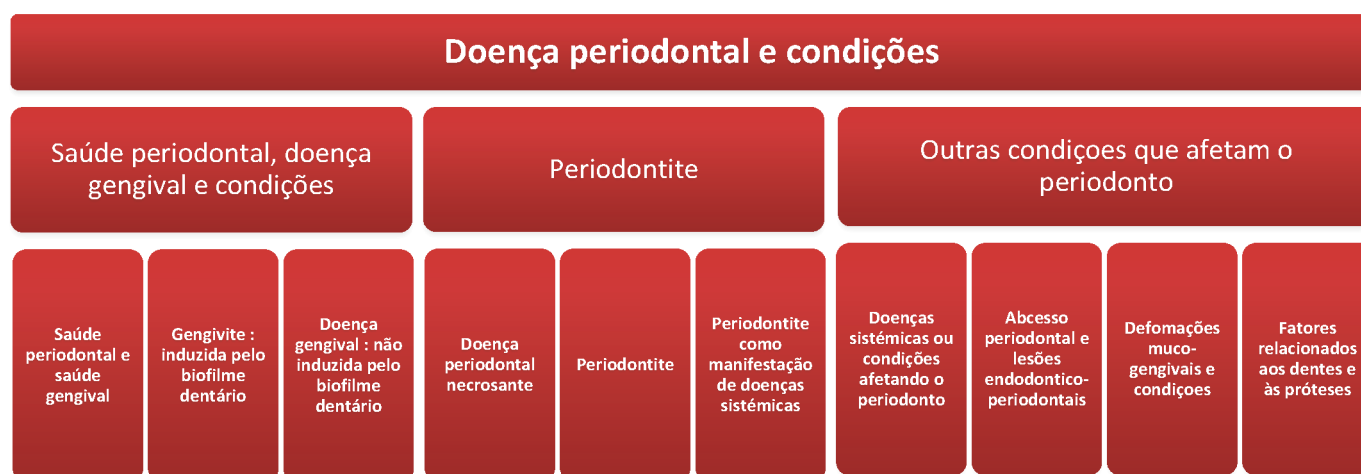


Figura 19 : Classificação das doenças periodontais e condições (G. Caton *et al.*, 2018)

II.3.7 Classificação das periodontites

O estadiamento, uma abordagem utilizada há muitos anos na oncologia, entrou recentemente na classificação da periodontite. O estadiamento da periodontite deve ajudar os clínicos a tomar em conta todas as dimensões da doença periodontal, otimizando o manejo individual do paciente, permitindo assim um atendimento personalizado. O estadiamento é baseado nas dimensões padrão da gravidade e na extensão da periodontite e introduz a complexidade da gestão individual do paciente. Uma vez que cada pessoa tem diferentes graus de gravidade, complexidade de manejo, progressão da doença e diferentes fatores de risco, o estadiamento deve ser complementado pelo grau biológico inerente à doença. Este último é baseado em três conjuntos de parâmetros: a taxa de progressão da periodontite, os fatores de risco identificados para a progressão da periodontite e o risco de afetar a saúde sistémica do sujeito. (Tonetti, Greenwell, & Kornman, 2018)

O estadiamento pode ser dividido em quatro grupos:

- Estádio I = Início da periodontite
- Estádio II = Periodontite moderada
- Estádio III = Periodontite severa com potencial para perda adicional de dentes
- Estádio IV = Periodontite avançada com perda dentária extensa e potencial para perda completa da dentição

	Periodontitis	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV
Severity	Interdental CAL (at site of greatest loss)	1 – 2 mm	3 – 4 mm	≥5 mm	≥5 mm
	RBL	Coronal third (<15%)	Coronal third (15% - 33%)	Extending to middle third of root and beyond	Extending to middle third of root and beyond
	Tooth loss (due to periodontitis)	No tooth loss		≤4 teeth	≥5 teeth
Complexity	Local	<ul style="list-style-type: none"> • Max. probing depth ≤4 mm • Mostly horizontal bone loss 	<ul style="list-style-type: none"> • Max. probing depth ≤5 mm • Mostly horizontal bone loss 	In addition to Stage II complexity: <ul style="list-style-type: none"> • Probing depths ≥6 mm • Vertical bone loss ≥3 mm • Furcation involvement Class II or III • Moderate ridge defects 	In addition to Stage III complexity: <ul style="list-style-type: none"> • Need for complex rehabilitation due to: <ul style="list-style-type: none"> – Masticatory dysfunction – Secondary occlusal trauma (tooth mobility degree ≥2) – Severe ridge defects – Bite collapse, drifting, flaring – < 20 remaining teeth (10 opposing pairs)
Extent and distribution	Add to stage as descriptor	For each stage, describe extent as: <ul style="list-style-type: none"> • Localized (<30% of teeth involved); • Generalized; or • Molar/incisor pattern 			

Figura 20 : Estádios da doença periodontal (Tonetti *et al.*, 2018)
CAL = Perda de inserção clínica, RBL = Perda óssea radiográfica

No estadiamento estuda-se também a extensão e a distribuição das periodontites:

- Localizada = envolve menos de 30% dos dentes
- Generalizada = envolve mais de 30% dos dentes
- Padrão molar/incisivo = afeta apenas molares ou incisivos anteriores

Os graus permitem avaliar a taxa de progressão da doença e prever a resposta dos tecidos afetados ao tratamento. Dividem-se em três grupos:

- Grau A (progressão lenta) = ausência de perda óssea radiográfica e de inserção clínica nos últimos 5 anos, não fumador, não diabetes, grande acumulação de biofilme com pouca destruição.
- Grau B (progressão moderada) = Menos de 2 mm de perda óssea radiográfica e de inserção clínica nos últimos 5 anos, fumador de menos de 10 cigarros por dia, HbA1c inferior a 7% em pacientes diabéticos, destruição proporcional aos depósitos de biofilme.
- Grau C (progressão rápida) = Perda óssea radiográfica e inserção clínica superior a 2 mm nos últimos 5 anos, fumador de 10 cigarros por dia ou mais, HbA1c superior a 7% em pacientes com diabetes, destruição excede a taxa de destruição normalmente proporcional à quantidade de biofilme.

	Progression		Grade A: Slow rate	Grade B: Moderate rate	Grade C: Rapid rate
Primary criteria <i>Whenever available, direct evidence should be used.</i>	Direct evidence of progression	Radiographic bone loss or CAL	No loss over 5 years	<2 mm over 5 years	≥2 mm over 5 years
	Indirect evidence of progression	% bone loss / age	<0.25	0.25 to 1.0	>1.0
		Case phenotype	Heavy biofilm deposits with low levels of destruction	Destruction commensurate with biofilm deposits	Destruction exceeds expectations given biofilm deposits; specific clinical patterns suggestive of periods of rapid progression and/or early onset disease
Grade modifiers	Risk factors	Smoking	Non-smoker	<10 cigarettes/day	≥10 cigarettes/day
		Diabetes	Normoglycemic/no diagnosis of diabetes	HbA1c <7.0% in patients with diabetes	HbA1c ≥7.0% in patients with diabetes

Figura 21 : Graus da doença periodontal (Tonetti *et al.*, 2018)

II.3.8 Tratamentos e conduta a adotar pelo paciente

O primeiro desafio no tratamento da doença periodontal é um diagnóstico oportuno e preciso, uma vez que a perda de osso periodontal e tecido mole é incremental e amplamente irreversível, e é particularmente difícil porque a doença periodontal precoce é indolor e os pacientes raramente procuram cuidados precoces. (Kinane *et al.*, 2017)

Não é possível curar a periodontite, mas é possível parar a sua evolução.

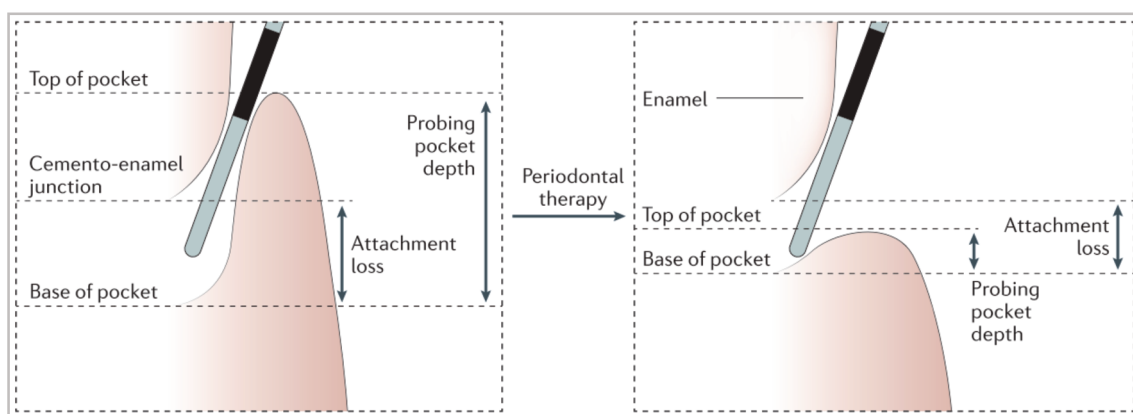


Figura 22 : Diminuição da profundidade de bolsa após tratamento (Kinane *et al.*, 2017)

O tratamento de um paciente inicia-se com o ensino e a motivação do paciente para adotar uma higiene oral adequada e regular. Além disso, o médico dentista remove a placa bacteriana e os cálculos supra e infragengivais utilizando curetas para efetuar o alisamento radicular dos dentes com bolsas periodontais profundas (com anestesia local), complementada por destartarização infragival das bolsas menos profundas. Uma reavaliação é planeada 4 a 6 semanas depois para avaliar a evolução da periodontite. Se não houver inflamação residual, o paciente entra em manutenção periodontal. Se a periodontite persiste ativamente, continua-se o tratamento com terapias não cirúrgicas ou cirúrgicas. Fármacos como os antibióticos (minociclina, doxiciclina) ou os antimicrobianos (clorexidina) podem ser prescritos para complementar o tratamento cirúrgico. A opção cirúrgica é abordada quando as bolsas periodontais persistem apesar de ter um baixo índice de placa. Durante a cirurgia, a gengiva é descolada para permitir uma melhor visão do tecido inflamatório e, portanto, sua completa remoção.

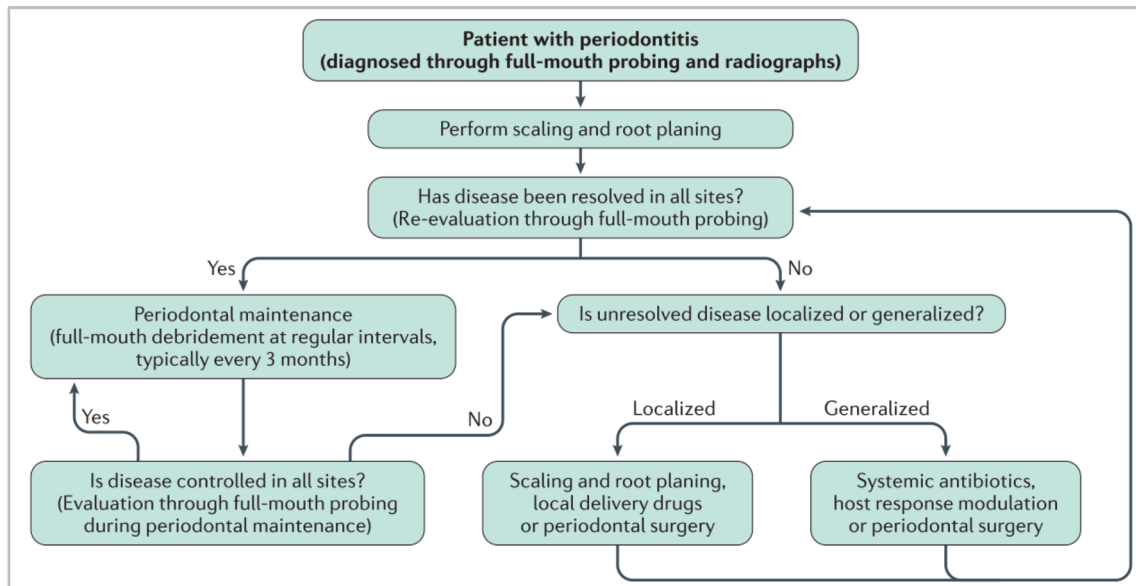


Figura 23 : Algoritmo de decisão para o tratamento da periodontite crónica (Kinane *et al.*, 2017)

III. Relações entre o cancro da mama e a saúde periodontal

A doença periodontal é uma doença crónica generalizada caracterizada por uma alteração da microbiota oral e um ambiente pró-inflamatório. Constatámos que está associada a um aumento do risco de doença crónica sistémica. Poucos estudos foram realizados sobre a relação entre a doença periodontal e o cancro da mama, no entanto, uma vez que estas duas doenças são muito comuns nas mulheres, é interessante procurar se existe uma ligação entre elas.

Em 2010 clínicos começaram a estudar a relação entre a doença periodontal e o cancro da mama como Fitzpatrick & Katz. No entanto as evidências não foram suficientes. Atualmente, vários autores têm procurado demonstrar a relação entre essas duas doenças por meio de casos clínicos, meta-análises e revisões sistemáticas. É nomeadamente o caso de Freudenhein, Grant e Taichman.

III.1 Efeitos adversos dos tratamentos contra o cancro da mama sobre a saúde periodontal

III.1.1 A hormonoterapia

O tratamento adjuvante do cancro da mama expressando estrogénio ou receptor de progesterona (Luminal A e B) inclui terapias anti-estrogénio adjuvantes e inibidores de tamoxifeno e aromatase. O osso, incluindo a mandíbula, é um órgão endócrino sensível, tal como outras estruturas orais. Alguns estudos mostraram que essas terapias podem afetar o periodonto, nomeadamente induzindo osteoporose da mandíbula, levando a sua perda e por consequência a perda dos dentes. (Taichman, Havens, & Van Poznak, 2013)

De fato, verifica-se que estes tipos de tratamentos levam à diminuição da taxa de estrogénio, e sendo os tecidos moles e duros da cavidade oral dependentes dos níveis de estrogénios, afetam por consequência a saúde oral das mulheres. Estes efeitos parecem afetar sobretudo as mulheres pós-menopáusicas visto que já estão sujeitas a fenómenos fisiológicos de osteoporose. Por conseguinte, a saúde oral é uma componente importante dos cuidados e da monitorização do cancro da mama e torna-se uma preocupação de saúde pública crescente. (Khan & Khan, 2008)

III.1.2 Os bisfosfonatos

Quando as células cancerosas da mama fazem metástases no osso, a atividade osteoclástica aumenta e o equilíbrio entre a formação (osteoblastos) e a destruição (osteoclastos) do osso é perturbado. O doente é, portanto, mais susceptível à osteoporose.

A fim de fortalecer os ossos e reduzir as metástases ósseas, um tratamento medicamentoso é recomendado: os bisfosfonatos. A osteonecrose da mandíbula é um efeito colateral raro de alguns bisfosfonatos se forem administrados por mais de um ano. A osteonecrose pode causar mobilidades dentárias e perda de dentes, bem como infeções da mandíbula ou o aparecimento de lesões abertas que não cicatrizam. Isso às vezes acontece quando um dente é extraído de uma pessoa que recebe bisfosfonatos. (Tripathi, Pandey, Singh, Kumar Sharma, & Singh, 2011)

Estas lesões são frequentemente difíceis de tratar e, por isso, é vivamente recomendado fazer um exame dentário e tratar todos os problemas dentários antes de iniciar a toma de bisfosfonatos. (Taichman *et al.*, 2013)

III.1.3 A radioterapia

A radioterapia é um tratamento que utiliza raios-x de alta intensidade para neutralizar células em rápida proliferação, afetando fortemente as células cancerígenas. A radioterapia para o cancro da mama é geralmente externa com máquinas especializadas na emissão desses raios para o cancro. A radioterapia prolongada pode levar ao desenvolvimento de lesões importantes na cavidade oral que devem ser monitorizadas e tratadas. (Vigano, Cinzia, Oliveira, & Guerrieri, 2018)

A radioterapia não é um tratamento que vai neutralizar as células tumorais especificamente. Embora sejam capazes de atingir as células cancerosas, danificam no mesmo tempo as células normais. Os tecidos orais são particularmente susceptíveis a estas terapias. As complicações orais que surgem com a radioterapia incluem mucosite, xerostomia, infecção bacteriana, fúngica ou viral, cárie dentária, disgeusia e osteonecrose.

Contudo, a terapia por radiações normalmente limita-se à zona próxima à mama, a cavidade oral é raramente afetada pelos raios-x desta terapia. Por isso, a doença periodontal decorrente da radioterapia do cancro da mama não representa a maior parte das influências entre o cancro da mama e a saúde periodontal.

III.2 Fatores de riscos comuns entre o cancro da mama e a doença periodontal

III.2.1 Associação com IL-8-251A/T

A interleucina IL-8, é a quimiocina mais potente conhecida. É responsável pela indução da quimiotaxia, que é a migração dirigida das células para um sítio inflamatório. Esta quimiocina também desempenha um papel mediador na ativação e a migração dos neutrófilos para os tecidos através do sangue periférico. Múltiplos estímulos induzem a secreção de IL-8, incluindo os lipopolissacarídeos (LPS), as bactérias e as citocinas pró-inflamatórias (TNF e IL-1). IL-8 pode ser produzida no início da resposta inflamatória, mas persiste no tempo, ao contrário da maioria das citocinas inflamatórias eliminadas em apenas algumas horas. (Andia *et al.*, 2011)

Em primeiro lugar, em 2011, as associações entre IL-8-251A/T e a doença periodontal e o cancro da mama foram realizados de forma separada.

O gene que codifica a IL-8 situa-se no cromossomo 4q13-q21. A IL-8-251A/T é o polimorfismo nucleotídeo único (SNP) na posição -251A/T (rs 4073), sendo este alelo responsável por uma expressão mais elevada de IL-8.

De acordo com a meta-análise de Huang, Wang, Qiu, Shao, & Yu, o genótipo TT/TA de IL-8-251A/T está associado ao risco de desenvolver cancro da mama.

No mesmo ano, Andia *et al.* evocaram também que o SNP IL-8-251A/T tem sido associado a vários cancros, incluindo o cancro da mama. Além disso, os indivíduos que expressam o gene que codifica IL-8, sobretudo os com genótipo TA, são predispostos à doença periodontal.

Em segundo lugar, Chen, Huang, Zhong, & Ding em 2015 demonstraram o papel da IL-8 na patogenicidade da doença periodontal. Segundo vários estudos, os pacientes atingidos por periodontite crónica apresentam taxas de IL-8 mais elevadas no líquido crevicular gengival do que os indivíduos saudáveis. A expressão de IL-8 nas células epiteliais gengivais pode ser induzida para as bactérias *Porphyromonas Gingivalis* e *Tannerella Forsythia*. Além disso, eles estabeleceram que o alelo A ou o genótipo AA do pleomorfismo rs4073 (251A/T) estão associados ao aumento do risco do cancro da mama.

Por estarem ambos positivamente associados à presença de IL-8 expressada por IL-8-251-A/T, o risco de desenvolver cancro da mama está associado ao risco de desenvolver uma doença periodontal.

III.2.2 Associação com hipovitaminose D

Grant & Boucher em 2010 falavam das evidências sobre a relação entre a saúde periodontal e a vitamina D. De facto, a doença periodontal é associada a um nível baixo de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D3] ou seja à hipovitaminose D. Ele já mencionou a possível relação entre baixos níveis de vitamina D e doenças sistêmicas associadas à doença periodontal.

Seis anos após, em 2016, Grant trata novamente das relações entre o cancro da mama e a doença periodontal tendo sempre em conta o papel da vitamina D. Ele lembra-nos que a vitamina D reduz o risco do cancro da mama atuando na diferenciação e a proliferação celular, a angiogénese e as metástases. Por consequência, a sua diminuição aumenta a incidência do cancro da mama. Além disso, a doença periodontal é também

relacionada com a diminuição de vitamina D segundo os critérios de causalidade do sistema biológico proposto por A. B. Hill. Mais ainda, como a vitamina D permite reduzir a inflamação reequilibrando o rácio citocinas/citocinas pro-inflamatórias, sua diminuição não ajuda para a redução da inflamação induzida na doença periodontal e no cancro da mama.

III.2.3 A mulher pós-menopáusica

A doença periodontal é altamente associada ao risco de cancro da mama nas mulheres pós-menopáusicas; sobretudo nas mulheres com antecedentes de hábitos tabágicos. (Freudenheim *et al.*, 2016)

No estudo de Lehrer, Green, & Rosenzweig em 2016, foi demonstrado que o efeito da perda dos dentes na taxa de mortalidade por cancro da mama foi significativo ($F = 28,4$, $P < 0,001$).

A correlação entre a taxa de cancro da mama nas adultas idosas de mais de 65 anos que tinham perdido mais de seis dentes por carie ou por doença periodontal ($r = 0,527$, $P < 0,001$), observada na Figura 24, confirma a relação entre as doenças periodontais e a ocorrência do cancro da mama sobretudo nesta idade.

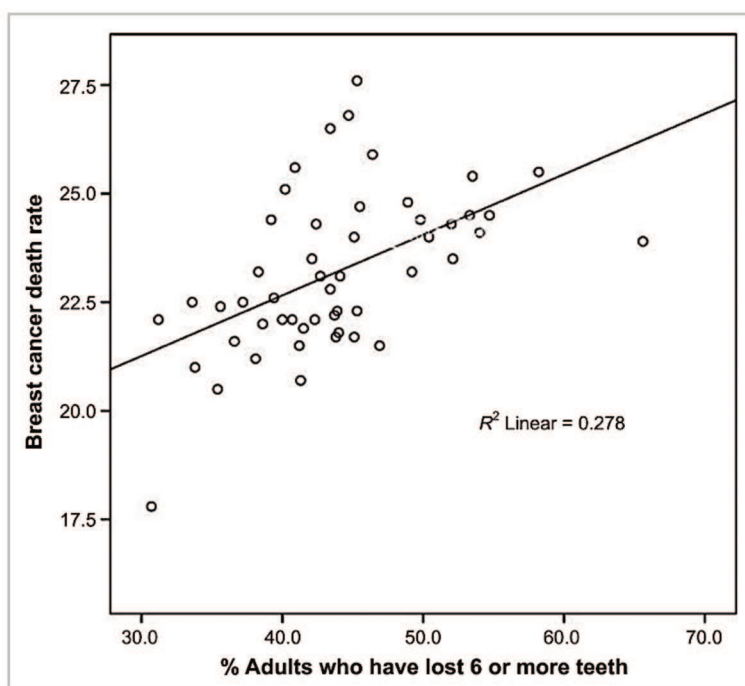


Figura 24 : Taxa de mortalidade por cancro da mama ajustada por idade versus percentagem de adultos de 65 anos que perderam pelo menos 6 dentes. (Lehrer *et al.*, 2016)

III.3 Efeitos da doença periodontal sobre o cancro da mama

No seu trabalho, Chung, Tsai, Huang, Kao, & Chen afirmaram em 2016 que a periodontite era um fator de risco para o cancro.

De facto, quando um paciente sofre de doença periodontal, a sua flora bacteriana encontra-se modificada e desequilibrada, levando à produção de bactérias carcinogénicas tais como os nitrosomonas. Isto resulta numa inflamação sistémica que contribui para os processos de inflamação distal envolvidos no desenvolvimento e na progressão do cancro.

Por consequência, segundo esses autores, a presença da doença periodontal num indivíduo poderia influenciar o desenvolvimento ou a progressão do cancro da mama.

Conclusão

Não somos todos iguais perante a doença. No caso da doença periodontal e do cancro da mama, as mulheres são as principais vítimas. Além disso, essas doenças apresentam uma frequência maior de ocorrência em Portugal.

Durante muito tempo, nenhuma ligação foi estabelecida entre a saúde periodontal da mulher e seu risco de desenvolver um cancro da mama, ou mesmo sua influência na progressão da doença. No entanto, o tratamento dispensado às mulheres doentes e a introdução de rastreios precoces reduziram consideravelmente as suas taxas de mortalidade, garantindo, na maioria dos casos, a sua sobrevivência ao longo de 5 anos. A consideração e a melhoria da qualidade de vida das mulheres atingidas pelo cancro da mama tornaram-se um desafio para muitos clínicos. Esta qualidade de vida depende nomeadamente da qualidade da sua saúde oral.

Além de estarem naturalmente predispostos à doença periodontal por causa do seu género, alguns fatores devidos ou em comum com o cancro da mama têm um impacto negativo na saúde oral das mulheres. Vimos que os tratamentos contra o cancro da mama podiam provocar modificações no periodonto semelhantes à doença periodontal., tal como a hormonoterapia, a terapia com bisfosfonatos, e a radioterapia. Vimos também que existiu fatores de riscos comuns entre o cancro da mama e a saúde periodontal como IL-8-251A/T, a vitamina D e por fim a idade (mulheres pós-menopáusicas). Pudemos observar que às vezes, é a doença periodontal que parece estar relacionada com o cancro da mama.

Por todas essas razões, a criação de medidas preventivas relativas à possibilidade de desenvolver doença periodontal em mulheres com cancro da mama é essencial na manutenção destas pacientes, e todos os clínicos tendem em concordar com este ponto. Neste sentido, as principais organizações de saúde desenvolveram diretrizes para os cuidados orais de pacientes com cancro da mama. E fortemente recomendado a avaliação oral e os cuidados orais/dentários antes da terapia oncológica, que devem ser continuados durante e após a terapia. Mais recentemente, brochuras e folhetos para pacientes e prestadores de cuidados de saúde oral foram publicados.

Bibliografia

- Akram, M., Iqbal, M., Daniyal, M., & Khan, A. U. (2017). Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biological Research*, 50(1), 1–23. <https://doi.org/10.1186/s40659-017-0140-9>
- Amódio, J., Bazan Palioto, D., Angotti Carrara, H. H., Guimaraes Tiezzi, D., De Andrade, J. M., & Dos Candido Reis, F. J. (2014). Oral health after breast cancer treatment in postmenopausal women. *Clinics*, 69(10), 706–708. [https://doi.org/10.6061/clinics/2014\(10\)10](https://doi.org/10.6061/clinics/2014(10)10)
- Andia, D. C., de Oliveira, N. F. P., Letra, A. M., Nociti, F. H., Line, S. R. P., & de Souza, A. P. (2011). Interleukin-8 Gene Promoter Polymorphism (rs4073) May Contribute to Chronic Periodontitis. *Journal of Periodontology*, 82(6), 893–899. <https://doi.org/10.1902/jop.2010.100513>
- Arnaud, A., Brossard, A.-M., Charra, C., Coutant, C., Damecour, M., Delubac, H., ... Tunon de Lara, C. (2013). Traitements des cancers du sein. *Institut National Du Cancer*, 27(146), 15–17. <https://doi.org/10.1016/j.aidsoi.2013.02.007>
- Barallat, L., & Pascual, A. *Treating a patient with chronic generalised moderate periodontitis.*, (2018).
- Bastos, J., Rodrigues, V., Paap, E., Broeders, M., Pina, M., Cruz, D., ... António Silva, M. (2017). Breast cancer screening effectiveness in Portugal central Region. *European Journal of Cancer Prevention*. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000376>

- Billings, M., Holtfreter, B., Papapanou, P. N., Mitnik, G. L., Kocher, T., & Dye, B. A. (2018). Age-dependent distribution of periodontitis in two countries: Findings from NHANES 2009 to 2014 and SHIP-TREND 2008 to 2012. *Journal of Periodontology*, 89 (November 2017), S140–S158. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0670>
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Cardoso, F., André, S., Pinto, D., Gouveia, P., Cardoso, M., Vasconcelos, A. L., ... Travado. (2017). 100 perguntas chaves no Cancro da Mama. In *Sociedade portuguesa de oncologia* (2th ed., Vol. 33). Permanyer Portugal.
- Chen, X., Huang, J., Zhong, L., & Ding, C. (2015). Quantitative Assessment of the Associations Between Interleukin-8 Polymorphisms and Periodontitis Susceptibility. *Journal of Periodontology*, 86(2), 292–300. <https://doi.org/10.1902/jop.2014.140450>
- Chung, S. D., Tsai, M. C., Huang, C. C., Kao, L. T., & Chen, C. H. (2016). A population-based study on the associations between chronic periodontitis and the risk of cancer. *International Journal of Clinical Oncology*, 21(2), 219–223. <https://doi.org/10.1007/s10147-015-0884-6>
- Colditz, G. A., Rosner, B. A., Chen, W. Y., Holmes, M. D., & Hankinson, S. E. (2004). Risk factors for breast cancer according to estrogen and progesterone receptor status. *Journal of the National Cancer Institute*, 96(3), 218–228. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh025>
- Costalonga, M., & Herzberg, M. C. (2014). The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries. *Immunology Letters*, 162(2), 22–38. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.08.017>

- Dai, X., Li, T., Bai, Z., Yang, Y., Liu, X., Zhan, J., & Shi, B. (2015). Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. *Journal of Molecular Spectroscopy*, 7(1–6), 116–144. [https://doi.org/10.1016/0022-2852\(61\)90347-2](https://doi.org/10.1016/0022-2852(61)90347-2)
- Donos, N. (2018). The periodontal pocket. *Periodontology 2000*, 76(1), 7–15. <https://doi.org/10.1111/prd.12203>
- Eagle, I., Benavides, E., Eber, R., Kolenic, G., Jung, Y., Van Poznak, C., & Taichman, L. S. (2016). Periodontal Health in Breast Cancer Patients on Aromatase Inhibitors vs. Postmenopausal controls: a longitudinal Analysis. *Journal of Periodontology*, 176(8), 139–148. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12562>
- Elmore, J. G., Armstrong, K., Lehman, C. D., & Fletcher, S. W. (2005). Screening for Breast Cancer. *Radiologic Clinics of North America*, 55(6), 1145–1162. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2017.06.004>
- Emens, L. A. (2018). *Breast Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes*. 344(6188), 1173–1178. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-3001>
- Ernst, B., & Anderson, K. S. (2015). Immunotherapy for the Treatment of Breast Cancer. *Clinicaltrials.Gov*, 2015–2016. <https://doi.org/10.1007/s11912-014-0426-9>
- Fitzpatrick, S. G., & Katz, J. (2010). The association between periodontal disease and cancer: A review of the literature. *Journal of Dentistry*, 38(2), 83–95. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2009.10.007>
- Freudenheim, J. L., Genco, R. J., LaMonte, M. J., Millen, A. E., Hovey, K. M., Mai, X., ... Wactawski-Wende, J. (2016). Periodontal disease and breast cancer: Prospective cohort study of postmenopausal women. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 25(1), 43–50. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0750>

- Freudenheim, J., Millen, A., & Wactawski-Wende, J. (2016). Periodontal Disease and Breast Cancer–Response. *Physiology & Behavior*. <https://doi.org/10.1158/1055-9965>
- G. Caton, J., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L. C., Jepsen, S., S. Kornman, K., ... S. Tonetti, M. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(March), S1–S8. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12935>
- Glassman, D., Hignett, S., Rehman, S., Linforth, R., & Salhab, M. (2017). Adjuvant endocrine therapy for hormone-positive breast cancer, focusing on ovarian suppression and extended treatment: An update. *Anticancer Research*, 37(10), 5329–5341. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11959>
- Gobbi, H. (2012). Classificação dos tumores da mama: Atualização baseada na nova classificação da Organização Mundial da Saúde de 2012. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 48(6), 463–474. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442012000600013>
- Grant, W. B. (2016). Periodontal Disease and Breast Cancer--Letter. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 25(5), 861–861. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-1314>
- Grant, William B., & Boucher, B. J. (2010). Are hill's criteria for causality satisfied for vitamin D and periodontal disease? *Dermato-Endocrinology*, 2(1), 30–36. <https://doi.org/10.4161/derm.2.1.12488>
- Green Imaging. (2019). Mammogram. February 9, 2019, disponível em <https://greenimaging.net/mammogram/>

- Hajishengallis, G., Darveau, R. P., & Curtis, M. A. (2012). The Keystone Pathogen Hypothesis. *National Institute of Health*, 10(10), 717–725. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2873>
- Hajishengallis, G., Liang, S., Payne, M. A., Hashim, A., Jotwani, R., Eskan, M. A., ... Curtis, M. A. (2011). A Low-Abundance Biofilm Species Orchestrates Inflammatory Periodontal Disease through the Commensal Microbiota and the Complement Pathway. *National Institute of Health*, 130(6), 1514–1523. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2011.10.006>
- Harbeck, N., & Gnant, M. (2016). Breast cancer. *The Lancet*, 6736(16), 1134–1150. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31891-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31891-8)
- Henry, N. L. (2018). Breast Cancer: Types of Treatment. February 9, 2019, disponível em American Society of Clinical Oncology website: <https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer/types-treatment>
- Horton, J. K., Jagsi, R., Woodward, W. A., & Ho, A. (2017). Breast Cancer Biology: Clinical Implications for Breast Radiation Therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 100(1), 23–37. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.08.025>
- Huang, Q., Wang, C., Qiu, L. J., Shao, F., & Yu, J. H. (2011). IL-8-251A/T polymorphism is associated with breast cancer risk : a meta-analysis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 137(7), 1147–1150. <https://doi.org/10.1007/s00432-011-0981-5>
- Jepsen, S., Caton, J. G., Albandar, J. M., Bissada, N. F., Bouchard, P., Cortellini, P., ... Yamazaki, K. (2018). Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(December 2017), S219–S229. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12951>

- Ji, S., Choi, Y. S., & Choi, Y. (2015). Bacterial invasion and persistence: Critical events in the pathogenesis of periodontitis? *Journal of Periodontal Research*, 50(5), 570–585. <https://doi.org/10.1111/jre.12248>
- Khan, M. N., & Khan, A. A. (2008). Cancer treatment-related bone loss: a review and synthesis of the literature. *Current Oncology (Toronto, Ont.)*, 15(Suppl 1), S30-40. <https://doi.org/10.3747/co.2008.174>
- Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G., & Papapanou, P. N. (2017). Periodontal diseases. *Nutritional Aspects of Aging: Volume 2*, 3(June), 159–174. <https://doi.org/10.1201/9781351075145>
- Kornman, K. S. (2008). Mapping the Pathogenesis of Periodontitis: A New Look. *Journal of Periodontology*, 79(8s), 1560–1568. <https://doi.org/10.1902/jop.2008.080213>
- Lamote, I., Meyer, E., Massart-Leën, A. M., & Burvenich, C. (2004). Sex steroids and growth factors in the regulation of mammary gland proliferation, differentiation, and involution. *Steroids*, 69(3), 145–159. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2003.12.008>
- Lang, N. P., & Bartold, P. M. (2017). Periodontal health. *Journal of Clinical Periodontology*. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12936>
- Lang, N. P., & Lindhe, J. (2015). *Clinical Periodontology and Implant Dentistry* (WILEY Black; N. P. Lang, J. Lindhe, T. Berglundh, W. V. Giannobile, & M. Sanz, Eds.).
- Lehrer, S., Green, S., & Rosenzweig, K. E. (2016). Periodontal disease and breast cancer-Letter. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 25(5), 863. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0033>
- Liga Portuguesa Contra o Cancro investe, na região centro, mais de dois milhões no rastreio do cancro da mama. (2019). *Liga Contra o Cancro*. Disponível em <http://www.ligacontracancro.pt/noticias/liga-portuguesa-contr-o-cancro-investe-na-regiao-centro-mais-de-dois-milhoes-no-rastreio-do-cancro-da-mama/>

- Malhotra, G. K., Zhao, X., Band, H., & Band, V. (2010). Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. *Cancer Biology and Therapy*, 10(10), 955–960. <https://doi.org/10.4161/cbt.10.10.13879>
- Mariotti, A., & Hefti, A. F. (2015). Defining periodontal health. *BMC Oral Health*, 15(1), S6. <https://doi.org/10.1186/1472-6831-15-S1-S6>
- Merino Bonilla, J. A., Torres Tabanera, M., & Ros Mendoza, L. H. (2017). Breast cancer in the 21st century: from early detection to new therapies. *Radiologia*, 59(5), 368–379. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2017.06.003>
- Michaud, D. S., Fu, Z., Shi, J., & Chung, M. (2017). Periodontal disease, tooth loss, and cancer risk. *Epidemiologic Reviews*, 39(1), 49–58. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxx006>
- Netter, F. H. (2014). *Atlas of Human Anatomy* (6th ed.; Elsevier, Ed.). Saunder.
- Penoni, D. C., Fidalgo, T. K. S., Torres, S. R., Varela, V. M., Masterson, D., Leão, A. T. T., & Maia, L. C. (2017). Bone Density and Clinical Periodontal Attachment in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Dental Research*, 96(3), 261–269. <https://doi.org/10.1177/0022034516682017>
- Prat, A., Pineda, E., Adamo, B., Galván, P., Fernández, A., Gaba, L., ... Muñoz, M. (2015). Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *The Breast*, 24, S26–S35. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2015.07.008>
- Research American Association for Cancer. (2015). *Periodontal Disease is Associated With Increased Breast Cancer Risk in Postmenopausal Women*. 1–2.
- Russo, J., & Russo, I. H. (2004). Development of the human breast. *Seminars in Plastic Surgery*, 27(1), 5–12. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1343989>

- Sawaki, M., Shien, T., & Iwata, H. (2018). TNM classification of malignant tumors (Breast Cancer Study Group). *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 49(3), 228–231. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyy182>
- Shao, J., Wu, L., Leng, W. D., Fang, C., Zhu, Y. J., Jin, Y. H., & Zeng, X. T. (2018). Periodontal disease and breast cancer: A meta-analysis of 1,73,162 participants. *Frontiers in Oncology*, 8(DEC). <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00601>
- Shi, T., Min, M., Sun, C., Zhang, Y., Liang, M., & Sun, Y. (2018). Periodontal disease and susceptibility to breast cancer: A meta-analysis of observational studies. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(9), 1025–1033. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12982>
- Socransky, S., Haffajee, A., Cugini, M., Smith, C., & Kent, J. R. (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of Clinical Periodontology*, 25, 134–144. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204954>
- Sun, Y. S., Zhao, Z., Yang, Z. N., Xu, F., Lu, H. J., Zhu, Z. Y., ... Zhu, H. P. (2017). Risk factors and preventions of breast cancer. *International Journal of Biological Sciences*, 13(11), 1387–1397. <https://doi.org/10.7150/ijbs.21635>
- Taichman, L. S., Havens, A. M., & Van Poznak, C. H. (2013). Potential implications of adjuvant endocrine therapy for the oral health of postmenopausal women with breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 137(1), 23–32. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2217-z>
- Tang, Y., Wang, Y., Kiani, M. F., & Wang, B. (2016). Classification, Treatment Strategy, and Associated Drug Resistance in Breast Cancer. In *Clinical Breast Cancer* (Vol. 16). <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2016.05.012>
- Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Periodontology*, 89(January), S159–S172. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0006>

- Tripathi, A., Pandey, S., Singh, S. V., Kumar Sharma, N., & Singh, R. (2011). Bisphosphonate therapy for skeletal malignancies and metastases: Impact on jaw bones and prosthodontic concerns. *Journal of Prosthodontics*, 20(7), 601–603. <https://doi.org/10.1111/j.1532-849X.2011.00738.x>
- Van Eycken, E. (2017). Breast Tumours. In J. D. Brierley, M. K. Gospodarowicz, & C. Wittekind (Eds.), *TNM Classification of malignant tumours* (8th ed., p. 241). Wiley Blackwell.
- Vigano, L., Cinzia, C., Oliveira, A., & Guerrieri, P. (2018). *Breast Cancer and its Treatment : Impact on Oral Health . A Traditional Review*. 1(12), 44–50.
- Winters, S., Martin, C., Murphy, D., & Shokar, N. K. (2017). Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. In *Progress in Molecular Biology and Translational Science* (Vol. 151). <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.07.002>
- Wong, E., Chaudhry, S., & Rossi, M. (2019). Breast cancer. *McMaster Pathophysiology Review*, 1–8. Disponível em <http://www.pathophys.org/breast-cancer/>
- Xuan, C., Shamonki, J. M., Chung, A., DiNome, M. L., Chung, M., Sieling, P. A., & Lee, D. J. (2014). Microbial dysbiosis is associated with human breast cancer. *PLoS ONE*, 9(1), 1–7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083744>
- Yu, H., Xian, P., Xuedong, Z., & Lei, C. (2019). *Research progress on the relationship between periodontal disease and common malignancies*. 320–324. <https://doi.org/10.7518/hxkq.2019.03.018>
- Zhou, S. F., Shi, W. F., Meng, D., Sun, C. L., Jin, J. R., & Zhao, Y. T. (2012). Interoperative radiotherapy of seventy-two cases of early breast cancer patients during breast-conserving surgery. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13(4), 1131–1135. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2012.13.4.1131>